

Aus der Chirurgischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Direktor: Professor Dr. med. F. Kümmerle)

Chirurgische Aspekte maligner Duodeno-Pankreaserkrankungen
(Ein Beitrag zum derzeitigen Stand diagnostischer und
therapeutischer Möglichkeiten bei malignen
Pankreaserkrankungen)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

ERNST PÖTSCHKE-SCHNEIDER
aus Rothenburg/Lausitz

Mainz 1974

Aus der Chirurgischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Direktor: Professor Dr. med. F. Kümmerle)

Chirurgische Aspekte maligner Duodeno-Pankreaserkrankungen
(Ein Beitrag zum derzeitigen Stand diagnostischer und
therapeutischer Möglichkeiten bei malignen
Pankreaserkrankungen)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

ERNST PÖTSCHKE-SCHNEIDER
aus Rothenburg/Lausitz

Mainz 1974

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. H. Langendorf

Referent: Prof. Dr. med. M. Nagel

Korreferent: Prof. Dr. med. F. Kümmerle



Meiner Frau gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0039

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. LITERATURSTUDIUM

1. Statistische Daten über maligne Tumorarten des Duodenopankreas	4
2. Pathologische Anatomie, Tumorlokalisation, Histologie, Metastasierung	10
3. Klinik und Symptomatologie, Früh- und Spätsymptome	14
4. Diagnostik des Pankreaskarzinoms	21
a) Laborbefunde	21
b) Funktionsdiagnostik	22
c) Praeoperative Röntgenuntersuchungen	24
d) Probelaaparotomie und intraoperative Diagnostik	25
e) Fehl- und Differentialdiagnosen	30
5. Therapie	31
operativ - palliativ	

II. EPIKRITISCH-KASUISTISCHE STUDIE

1. Übersicht über das Krankengut	37
2. Klinik und Symptomatologie	42

3. Diagnostik und Differentialdiagnose	45
4. Therapeutische Ergebnisse	47
III. KORRELATION CHRONISCHE PANKREATITIS - PANKREASKARZINOM	
Chronische Pankreatitis als mögliche Praecancerose	54
IV. DISKUSSION	71
V. ZUSAMMENFASSUNG	74
VI. LITERATURVERZEICHNIS	76

Trotz verfeinerter Diagnostik gehört das Pankreaskarzinom nicht zu den einfach zu diagnostizierenden Erkrankungen. Die einzelnen Symptome sind bei Beginn der Erkrankung so vieldeutig, daß an ein Pankreaskarzinom nicht gedacht, oder es nicht immer ausgeschlossen werden kann. Eindeutige Leitsymptome bedeuten in den meisten Fällen schon die Inoperabilität und damit die infauste Prognose des Pankreaskarzinoms. Insofern ist es gerade beim Pankreaskarzinom gerechtfertigt, allergrößten Wert auf eine Frühdiagnose zu legen, um die Patienten rechtzeitig einer Therapie zuführen zu können. Da die operativ technischen Probleme gelöst sind, ist die Früherkennung heute ganz in den Vordergrund gerückt. Auch die Indikation zur radikalen oder palliativen Operation sind exakt bestimmt worden.

Anhand eingehender Literaturstudien und einer epikritisch kasuistischen Studie soll in dieser Arbeit die Problematik des Pankreaskarzinoms dargestellt und erläutert werden. Sie unterteilt sich in drei große Kapitel:

- I. Literaturstudien über Häufigkeit, Symptomatologie und Klinik des Pankreaskarzinoms
- II. Epikritisch kasuistische Studie von 190 Patienten während der Zeit von 1957 - 1970 an der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz behandelten Patienten mit Tumoren im Bereich des Duodenopankreas.
- III. Ein besonderer und neuer aktueller Aspekt ist die Frage, ob die chronische Pankreatitis eine Praecancerose darstellt. Hierzu soll in Kapitel III Stellung genommen werden.

I. LITERATURSTUDIUM

1. Statistische Daten über maligne Tumorarten des Duodenopankreas

Die Schwierigkeit in der Beurteilung der Häufigkeit des Pankreaskarzinoms liegt in der Definition des Pankreaskarzinoms selbst. KÜMMERLE rechnet zu den Pankreasgeschwülsten auch die Tumoren der Papilla Vateri, der Ampulle des retroduodenalen Choledochus und die des angrenzenden Duodenums.

Ebenso versteht HEGEMANN unter dem Pankreaskopfkarzinom alle malignen Tumoren im Bereich der Mündung des Ductus Choledochus und des Ductus Pancreaticus und faßt damit den Tumor der Papilla Vateri, Tumoren die vom intrapankreatischen Teil des Choledochus und Duodenalkarzinoms ausgehen, therapeutisch zu einer Einheit zusammen.

KREMER weist auf die Definition in der amerikanischen Literatur hin, in der häufig die Bezeichnung "periampulläre Carcinome" Verwendung findet. Darunter werden alle in der Nähe der Papilla Vateri entstehenden malignen Tumoren verstanden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß nur 40 % aller Menschen überhaupt eine echte Ampulle besitzen, so daß "periampullär" nicht immer zutrifft. Daher hat KREMER den Vorschlag unterbreitet "unter Betonung des identischen therapeutischen Weges den Sammelbegriff 'peripapilläre Carcinome' anzuwenden".

Die Auswertung der Literatur ergibt, daß die durchschnittliche Häufigkeit zwischen 0,3 - 0,9 % aller Sektionen liegt und ein Anteil von 2 - 3 % aller Karzinome ausmacht. Damit ist das Pankreaskarzinom ebenso häufig wie das Prostatakarzinom oder das Rectumkarzinom.

DÖRKEN hat eine Tabelle über die Mortalität an Pankreaskrebs in 22 Ländern angegeben und dabei festgestellt, daß die Mortalität bei der farbigen Bevölkerung der USA mit 11,3/100.000 am größten ist. Auffallend ist die Seltenheit von Pankreaskarzinomen in Japan mit nur 2,7/100.000. Dies ist insofern interessant, weil Japan Besonderheiten in seiner Krebsstatistik (z. B. Magenkarzinom) aufweist, auf die hier im Weiteren nicht eingegangen werden soll.

Ob eine echte Zunahme des Pankreaskarzinoms in den letzten Jahren zu verzeichnen ist, kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden. In der Bundesrepublik soll die Mortalität von 3,2 im Jahre 1952 auf 5,5 im Jahre 1962 angestiegen sein (DÖRKEN). Nach KOLLER kann die bessere diagnostische Erfassung der Pankreasgeschwülste die Hauptursache, wenn nicht sogar der einzige Grund für diese Zunahme sein.

Eine Zunahme des Pankreaskarzinoms läßt sich auch dadurch erklären, daß durch die gestiegene Lebenserwartung eine größere Anzahl der Bevölkerung in das karzinomgefährdete Alter kommt. Der Altersgipfel des Pankreaskarzinoms liegt im Durchschnitt bei 60 Jahren. Grundsätzlich können Pankreaskarzinome in jedem Alter auftreten. So wurden sogar bei Jugendlichen, Kindern und Säuglingen Pankreaskarzinome beobachtet (KATSCH und GÜLZOW).

Die Frage nach den Ursachen der Zunahme lenkte den Blick auf exogene Faktoren, die die Frequenzsteigerung genügend erklären

können. Disponierende Faktoren des Pankreaskarzinoms sind so gut wie gar nicht untersucht worden. DÖRKEN ist dieser Frage nachgegangen. Er fand neben der langjährig verlaufenden chronischen Pankreatitis, die überwiegend auf Alkohol zurückzuführen war, ein gehäuftes Vorkommen von Virusparotitiden. Bei drei Patienten seines Krankengutes trat eine Mumpsorchitis 10 bis 15 Jahre vor dem Tod an Pankreaskrebs auf. Weiterhin verweist DÖRKEN auf die große Bedeutung des Tabakkonsums. Mit über 50 % ist der Anteil der Zigarren- oder Gemischtraucher auffallend hoch.

Tabelle 1

Durchschnittsalter beim Pankreaskarzinom

<u>A u t o r e n</u>	<u>A l t e r</u>
Adolph	68
Berk	56,4
Dashiell	55,9
Hess	58
Howard	61
Kapp	65,6
Klein	64
Kümmerle - Kern	60
Mongé	55,6
Roads	55
Salmon	65
Stritzko	59,3

Einige Autoren bevorzugen eine Aufgliederung der Altersgruppen nach der Tumorlokalisation. Wesentliche Gesichtspunkte zur Differenzierung aufgrund des Alters können jedoch dabei nicht abgelesen werden.

KERN, CREUTZFELD, KÜMMERLE und GRANER geben ein Zahlenverhältnis von Männern zu Frauen von 1,5 : 1 bei einer Gesamtzahl von 91 Männern und 59 Frauen an. Danach erkrankten männliche Patienten weit mehr an Pankreaskarzinom als Frauen. Ähnliche Angaben finden sich auch bei anderen Autoren (s. Tab. 2).

Abweichend davon meint STRITZKO aufgrund seiner Statistik, daß sich das Zahlenverhältnis Männer zu Frauen auszugleichen beginnt. Bis zum 70. Lebensjahr ist der Anteil der männlichen Patienten höher, danach überwiegt aber der des weiblichen, so daß ein Ausgleich stattfindet. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Pankreaskarzinomen liegt, wie aus Tabelle 1 ersichtlich, zwischen dem 5. und 6. Jahrzehnt. In unserer eigenen Kasuistik fanden wir ebenfalls eine Häufigkeit der Pankreaskarzinome im 6. Jahrzehnt.

Tabelle 2

Geschlechtsverteilung

Autoren	Verhältnis Männer:Frauen	Gesamtzahl Männer:Frauen
Adolph	1,8 : 1	228
Aureggi	1,6 : 1	
Bell	2,3 : 1	424 : 185
Berk	2,4 : 1	
Broadbent	1,8 : 1	
Brown	2,7 : 1	77 : 28
Cliffton	1,6 : 1	
Dörken	1,5 : 1	
Ehlert	2,1 : 1	56 : 26
Griessmann	2 : 1	46 : 23
Hess	1,8 : 1	51 : 28
Kapp	1 : 1	41 : 44
Kern	1,5 : 1	91 : 59
Kibler	2,1 : 1	
Klein	1 : 1	21 : 22
Leupold	1,7 : 1	
Longmire	1,4 : 1	21 : 15
Mongé	1,88 : 1	159 : 80
Pickert	1,5 : 1	22 : 15
Rhoads	1,6 : 1	
Spath und Kole	1,7 : 1	
Silver und Lubliner	1,8 : 1	67 : 37
Stritzko	1,04 : 1	341 : 328
Wenzl	1,5 : 1	45 : 29
Wetzel u. Meyer-Wegner	1,6 : 1	

2. Pathologische Anatomie, Tumorlokalisation, Histologie Metastasierung

Vom klinischen Standpunkt aus gesehen, vor allem auch im Hinblick auf die Therapie, erscheint es sinnvoll, die Tumoren der duodenopankreatischen Region als eine Einheit zu betrachten. Andererseits bringt eine Differenzierung der Tumoren nach Art, Lokalisation, Ausdehnung und Metastasierung gewisse Unterschiede in der Symptomatologie sowie der Operabilität und insbesondere der Prognose.

Nach KÜMMERLE sind 60-80 % der Tumoren im Kopfbereich lokalisiert, der Rest verteilt sich auf Körper, Schwanz und diffus wachsende Formen. Papillentumoren werden gleichfalls zu den Pankreastumoren gerechnet. Das Pankreaskopfkarcinom und das Papillenkarcinom sind praktisch die beiden einzigen operablen Geschwülste des Organs. Tumoren die in Corpus oder Cauda des Pankreas lokalisiert sind, bleiben lange klinisch stumm und entziehen sich dadurch einer rechtzeitigen Diagnostik und der Möglichkeit einer radikalen Operation. Das Verhältnis Pankreaskopfkarcinom zu Papillenkarcinom beträgt 2 : 1.

Die Pankreastumoren werden im allgemeinen nicht größer als eine Mandarine (ADOLPH). Größere Tumoren werden bei Blutungen in den Tumor oder bei Zystenbildung beobachtet.

Tabelle 3

Aufgliederung der Pankreastumoren nach ihrer Lokalisation
in Prozenten

Autoren	Anzahl d. Fälle	Kopf %	Körper u. Schwanz %	diffus %	Papille %
Kibler	1.000	82	18		
d'Aunoy	40	78	22		
Wallau	223	76	20		
Gillespie	73	74	26		
Gruber	148	74	21	5	
Spath u. Kole	51	70	18	4	
Berk	70	70	30		
Aureggi	61	69	7		
Hughes u. Brown	89	67	21		
Rives	475	66	16	18	
Klein	43	65	35		
Leven	97	62	20	18	
Brown		61	21		
Kenney	51	59	41		
Bell	609	59	26	15	
Silver u. Lubliner	104	57	32	11	
Duff	50	56	38	6	
Hick u. Mortimer	49	45	47	8	
Grauer	34	44	15	41	
Ewing	286	43	14	43	
Brunschwig	62	40	60		
Durchschnittswerte		62	26	17	
Cattel u. Pyrtok	168	62	14		24
Wetzel-Meyer-					
Wegner		62	23		15
Hess	144	55	7		36
Durchschnittswerte		60 %	15 %		25 %

Pankreaskopfkarzinome ummauern den retroduodenal gelegenen Choledochus, so daß es durch Gallengangsverschluß zum Stauungsikterus kommt. In manchen Fällen erfolgt eine Stenosierung des Duodenums.

Histologisch handelt es sich bei den Pankreasneoplasmen um scirrhus wachsende Adenokarzinome (90 % nach HAFTER), die normalerweise ihren Ausgang vom Pankreasgangssystem nehmen.

Die histologische Differenzierung variiert zwischen mucösem, papillären, acinösen und anaplastischen Adenokarzinomen. Ausnahmen stellen nach ADOLPH die Plattenepithelkarzinome (2 % des Sektionsgutes) und die Gallertkarzinome dar. Eine ausgesprochene Seltenheit sind Pankreassarkome. In der Literatur wurden nur über 100 Fälle bekannt, mit einem Durchschnittsalter unter 50 Jahren (HESS). Histologisch beobachtete man Rundzell-, Spindelzell- und Lymphangiosarkome. Klinisch kann kein Unterschied zum Pankreaskarzinom gefunden werden.

Eine bevorzugte Tumorinvasion in das Pankreas selbst erfolgt nicht. ADOLPH berichtet, daß primäre Pankreasschwanzkarzinome die linke Niere und Nebenniere infiltrieren, weniger in das Duodenum (nur 2 von 57 Fällen).

Die Prognose eines Neoplasma hängt unter anderem auch von der Art und Weise der Metastasierung ab, die wiederum wesentlich von der Tumorlokalisation abhängt. Bei den Pankreaskörper und -schwanzkarzinomen finden sich in der Regel Metastasen in Leber, Lunge, Wirbelsäule, Nebennieren,

häufig in Kombination mit Tumorinfiltration in Magen, Colon oder Niere.

GULLICK beobachtete, daß sich Metastasen von Corpus und Schwanztumoren klinisch früher manifestieren, als der eigentliche Primärtumor. So wurden Erstsymptome - durch Metastasen bedingt - in 21,7 % der Fälle entdeckt, im Gegensatz von nur 1,6 % beim Pankreaskopfkarcinom. Überhaupt sind die Pankreaskopftumoren nach ADOLPH in 14,8 % der Fälle noch metastasenfrei, so daß eine deutliche Abhängigkeit der Metastasierung von der primären Lokalisation des Tumors besteht und die relativ günstigere Prognose für das Pankreaskopfkarcinom auch pathologisch anatomisch begründet ist.

3. Klinik und Symptomatologie

Nach allgemeiner Erfahrung ist es nicht möglich ein typisch klinisches Bild des Pankreaskarzinoms zu entwerfen, jedenfalls nicht für die Frühstadien der Erkrankung. Da die initialen Beschwerden so uncharakteristisch sind, daß selten an ein Pankreaskarzinom gedacht wird, muß man versuchen, eine typisch klinische Symptomenkonstellation herauszuarbeiten, die Hinweise auf eine Pankreaserkrankung bietet. Gewichtsabnahme, Schmerz, Ikterus, Appetitmangel und Dyspepsie können als Leitsymptome im karzinomgefährdeten Alter genannt werden. Allerdings kann man nur schwer unterscheiden, ob es sich dabei um Früh- oder Spätsymptome handelt, wobei die Frage nach noch möglicher Radikaloperation das Kardinalproblem ist. Im allgemeinen vergehen 4 Monate bis zur Klinikeinweisung, so daß der Tumor genügend Zeit hat zu wachsen und seine Umgebung zu infiltrieren.

KATSCH und GÜLZOW sprechen beim Pankreaskarzinom von einem dyspeptischen Stadium: Obstipation, Diarrhoe, Völlegefühl, Brechreiz, Appetitlosigkeit, Widerwillen gegen bestimmte Speisen, Blähungen, Sodbrennen. Diese Symptome führen den Patienten meist nicht zum Arzt. Erst unklarer Druck im Oberbauch oder Rücken, Schmerzen, die von der Nahrung unabhängig, diffus, aber meist linksseitig betont sind und gürtelförmig ausstrahlen, bringen den Patienten zur Untersuchung. Die Schmerzen treten besonders nachts auf und die Patienten versuchen dann durch Anziehen der Beine eine Linderung zu erreichen. Die Schmerzursache liegt wahrscheinlich im perineuralen invasiven Wachstum begründet. Durch eine

ähnliche Symptomatik zeichnet sich die chronische Pankreatitis aus. HEGEMANN gibt den Schmerz als Initialzeichen an, der vor dem Ikterus auftritt. Der Ikterus ist eines der wenigen faßbaren Zeichen zur Differenzierung der Tumorlokalisation. Je näher der Tumor an der Papilla sitzt, um so zeitiger treten die Zeichen des mechanischen Ikterus auf.

Differentialdiagnostisch muß man aber auch an ein Ampullenkarzinom oder ein Gallengangskarzinom denken. Die Gallenblase ist bei ikterischen Patienten prall elastisch vergrößert und nicht schmerzhaft. Dieses "Courvoisiersche Zeichen" ist nach KÜMMERLE ein fast beweisendes Kriterium für einen malignen Pankreastumor. Besteht gleichzeitig eine Cholelithiasis und Schrumpfung der Gallenblase, darf nicht mit einer aufgestauten Gallenblase gerechnet werden.

Die Kombination mit Schmerzen ist nicht von entscheidender Bedeutung. HEISIG meint, der schmerzlose Ikterus sei genauso häufig, wie der schmerzhafte, während HEGEMANN den schmerzlosen Ikterus als eine Ausnahme bezeichnet. BERK weist auf die zu starke Abwertung des schmerzlosen Ikterus hin, mit der Begründung, ein schmerzloser Ikterus sei so lange karzinomverdächtig, bis das Gegenteil bewiesen sei.

Da Gewichtsverlust ein allgemeines Tumorsymptom ist, kann dieses Zeichen nur in Kombination mit anderen Pankreassymptomen für die organspezifische Diagnose verwendet werden. MIKAL und CAMPBELL fanden keine andere Erkrankung des Verdauungstraktes, in der die Gewichtsabnahme in so kurzer Zeit

erfolgt. Damit ist dieses Symptom pathognomonisch für Pankreaskarzinome, insbesondere aber für Tumoren, die im Corpus oder Caudabereich lokalisiert sind (GULLICK).

Bei der Duodenalstenose durch den Tumor kann es zu Brechreiz und Erbrechen kommen. Obstipation oder Diarrhoen gehören ebenfalls zur Symptomenskala des Pankreaskarzinoms. Sie treten beim Verschuß des Ductus Wirsingianus auf. Eine Steatorrhoe wird selten beobachtet, da es nicht zur exokrinen Pankreasinsuffizienz kommt, allenfalls im Spätstadium bei massiver Pankreasgewebszerstörung durch das Karzinom.

Infolge Tumorblutung in den Magen-Darm-Trakt läßt sich okkultes Blut im Stuhl nachweisen, in seltenen Fällen tritt das Blut als Melaena beim Pankreaskopfkarcinom in Erscheinung (HESS). Bei Papillentumoren werden ebenfalls früh okkulte Blutungen festgestellt.

YASKIN beschreibt psychische Veränderungen bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Meist handelt es sich um ängstliche, teilweise agitierte Depressionen, die manchmal auch als Frühsymptome anderen Symptomen vorausgehen können. HEGEMANN berichtet, daß ihm solche Patienten als Neuropathen oder Morphinisten eingewiesen wurden und gibt als Ursache erfolglose Therapie bei Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Gewichtsabnahme und Schmerzen an. GULLICK stellte eine Häufung psychogener Veränderungen beim Corpus- und Caudakarzinom fest, ohne eine Erklärung dafür geben zu können.

Ein Pankreastumor ist in der Regel nur sehr selten und dann im Endstadium im Abdomen zu tasten. Eine palpable Gallenblase deutet beim Corpus- und Caudatumor auf eine metastasierende Okklusion der Gallenwege hin, weil der Tumor die Gallenblase nicht direkt erreichen kann. Nur vom Pankreaskopf ausgehende Tumoren können eine direkte Obstruktion des Gallenganges bewirken. Eine Lebervergrößerung deutet beim anikterischen Patienten auf eine Metastasierung des Tumors hin.

Nach SEREBO soll man das linke Hypochondrium auskultieren, um eventuelle Gefäßgeräusche zu diagnostizieren. Corpus- und Caudatumoren führen zur Kompression der Milzarterie, wodurch Stenosegeräusche entstehen. Nur inkomplette Kompressionen der Gefäße verursachen auskultatorisch wahrnehmbare Phänomene. Da nur Copus- und Caudatumoren zur Einengung der Milzgefäße führen, hat man hier einen wichtigen Hinweis für die Lokalisation des Tumors. SEREBO fand bei 8 von 21 Patienten mit Corpus- und Caudakarzinomen dieses diagnostische Kriterium. Infolge der Stenosierung der Milzgefäße oder der Pfortader durch den Tumor kann es zur segmentalen portalen Hypertension kommen.

Interessant sind die Beobachtungen über den Kohlenhydratstoffwechsel im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom. Es erhebt sich dabei die Frage, ob der Diabetes mellitus eine Folge des Karzinomleidens ist, oder ob die Zuckerkrankheit die Entstehung eines Pankreaskarzinoms begünstigt. Aus der Literatur ergibt sich, daß Diabetiker weitaus öfter an einem Karzinom erkranken als die übrige Bevölkerung. ELLINGER und LANDSMAN errechneten, daß Diabetiker sechseinhalb mal häufiger ein Karzinom bekommen,

als Nichtdiabetiker. MARBLE fand unter 10.000 Diabetikern in 2,6 % maligne Erkrankungen, von denen 13 % das Pankreas betrafen. Große Untersuchungsreihen haben gezeigt, daß der instabile insulinempfindliche Diabetiker über 60 Jahre karzinomverdächtig ist. COHEN meint zum gleichen Thema, eine Stoffwechselverschlechterung bei einem Diabetiker über der 2. Lebenshälfte, verbunden mit Gewichtsabnahme, kann ein Frühsymptom des Pankreaskarzinoms sein.

Zur genauen Überprüfung dieser Beobachtungen führten BERKOWITZ und Mitarbeiter bei 25 Patienten mit klinischem Verdacht auf Pankreastumor den i. v. Tolbutamid-Test und den oralen Glucose-Toleranz-Test durch. Es zeigt sich, daß von 18 Patienten mit gesichertem Pankreaskarzinom 13 Patienten einen pathologischen Tolbutamid-Test und 11 Patienten einen abnormen Glucose-Toleranz-Test aufwiesen. Bei den restlichen 7 Patienten ohne Pankreaskarzinom waren die Ergebnisse im Bereich der Norm.

Die Langerhanns'schen Inseln befinden sich zum größten Teil im Körper und Schwanz des Pankreas, so daß eigentlich eine direkte mechanische Beeinflussung durch den Tumor, der überwiegend im Kopfteil lokalisiert ist, nicht in Frage kommt. KARMODY beobachtete 51 Patienten mit der Kombination Pankreastumor und Diabetes mellitus bei denen folgende Tumorlokalisation gefunden wurde (s. Tab. 4, S. 19):

Tabelle 4

Kombination Pankreastumor und Diabetes mellitus
bei 51 Patienten

<u>Lokalisation</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>
Pankreaskopf	33
Pankreascorpus	11
Pankreascauda	3
ohne Lokalisation	4

Aus der vorangegangenen Tabelle wird ersichtlich, daß das Pankreaskopfkarzinom trotz Tumorausparung im Corpus und Cauda weitaus häufiger mit Diabetes kombiniert ist, als beim Pankreascorpus- oder Pankreascaudakarzinom. Damit beweist KARMODY das Fehlen einer mechanischen Beeinflussung der Inselzellen durch den Tumor selbst. Er fand bei histologischen Untersuchungen morphologisch intakte Inselzellen in genügender Zahl, die eine ausreichende Insulinabgabe ermöglichen. Pathogenetisch nimmt er an, daß infolge distaler Retentionspankreatitiden die Langerhans'schen Inseln von induriertem Gewebe umgeben sind und damit die Insulinabgabe verhindert wird.

Eine herabgesetzte Glucosetoleranz wird auch bei Tumoren die außerhalb des Pankreasbereiches liegen, gefunden. Eine Beeinflussung des metabolischen Geschehens durch maligne Tumoren im allgemeinen, kann nicht ausgeschlossen werden. LOWE und PALMER fanden die Hyperglycaemie genauso häufig beim Pankreaskarzinom, wie bei

einer gleich großen Kontrollgruppe mit Tumoren außerhalb des Pankreas. Der pathologische Ausfall der Glucose-Toleranzteste ist somit nicht spezifisch für das Pankreaskarzinom.

MURPHY und SMITH beschrieben ebenfalls die Kombination Pankreaskarzinom und Diabetes mellitus in Verbindung mit einem bevorzugten Auftreten der Blutgruppe A. Nach ihrer Meinung bildet die Blutgruppe A mit Hyperglycaemie oder Glucosurie und Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase eine frühe Symptomenkonstellation des Pankreaskarzinoms.

Infolge Obstruktion des Ausführungsganges kommt es zur Atrophie des exokrinen Parenchyms, zur Hypertrophie, Hyperplasie und Neuformung des Inselgewebes und damit vermutlich zur erhöhten Insulinausscheidung mit einer Hypoglycaemie. Der genaue Pathomechanismus ist nicht bekannt. Diskutiert wird ein vom Tumor produziertes insulinähnliches Polypeptid und damit eine "paraneoplastische Hypoglycaemie" (NAGEL). McBEE und Mitarbeiter fanden bei 2 Patienten mit Pankreaskopfkarzinom im Endstadium eine Hypoglycaemie. BURKHARDT hat schon 1936 auf dieses Phänomen hingewiesen.

4. Diagnostik des Pankreaskarzinoms

Hier hat leider noch immer der Ausspruch von CATTEL und WARREN seine Gültigkeit: "Wir sind dazu gekommen negative Befunde als wichtigste Hinweise auf das Bestehen einer bösartigen Pankreaserkrankung bei den Patienten anzusehen, die Dyspepsie, Abgeschlagenheit und fortschreitenden Gewichtsverlust angeben."

a) Laborbefunde

Die allgemeinen Laborbefunde wie Blutbild, Urinstatus und Elektrophorese fallen so uncharakteristisch aus, daß sie in der Pankreasdiagnostik keinen speziellen Hinweis geben. Meist finden sich jedoch unspezifische Tumorzeichen, wie hohe BSG, Erhöhung der Alpha- und Beta-Globulinfraktionen und Anstieg des Serumkupfers. Eine Abgrenzung des hepato-genen Ikterus vom Verschlúßikterus kann mit Hilfe der Laborwerte erfolgen.

Die alkalische Serumphosphatase ist in der Mehrzahl der Fälle stark vermehrt. Die Transaminasen befinden sich im Bereich der Norm, wenn kein Leberparenchymschaden vorhanden ist.

In letzter Zeit haben WEBER und WEGEMANN die Bestimmung der Serum-Lipaseaktivität propagiert, die eine weit größere Spezifität und Empfindlichkeit als die früher durchgeführten Amylasebestimmungen besitzen, so daß die Erhöhung der Lipase im Serum immer an eine Pankreasschädigung denken

läßt. HEISIG berichtet von 11 Patienten mit gesichertem Pankreas-karzinom, wovon bei 9 Patienten die Lipase erhöht war. Pankreas-schwanzkarzinome sollen nur in wenigen Fällen mit einem Anstieg der Serumlipase einhergehen, während beim Pankreaskopfkarzinom eine Erhöhung häufiger beobachtet wird. Bei der paraneoplastischen Pankreatitis kann ebenfalls ein Anstieg der Serumlipase neben anderen endokrinen Symptomen in Erscheinung treten. WEBER und WEGEMANN geben sogar an, daß der Anstieg der Serumlipase der einzige pathologische Befund beim Pankreaskopfkarzinom sein kann.

b) Funktionsdiagnostik

Auf die Schwierigkeit bei der Funktionsdiagnostik weist AMMAN hin und nennt mehrere Gründe dafür, unter anderem auch die uncharakteristischen klinischen Symptome, die die Funktionsdiagnostik nicht unterstützen können und der Mangel an einfachen Untersuchungsmethoden, die überall durchgeführt werden könnten. Diagnostische Hinweise durch Erfassung von Fermententgleisungen sind nur in Ausnahmefällen möglich. Unter der Annahme, daß das Karzinom sich vom Gangepithel her entwickelt, verbindet sich die Vorstellung, daß eine exkretorische Funktionsstörung durch mechanische Abflußbehinderung infolge Obstruktion der Ausführungsgänge und Destruktion des Parenchyms mit Ausbildung einer Begleitpankreatitis entsteht. Die Funktionsein-

schränkung des Pankreas wird abhängig von der Größe und Lage des Tumors sein. AMMAN propagiert den Pankreozymin-Sekretin-Test, der nach seinen Erfahrungen der empfindlichste Test bei Pankreaskopfkarzinomen sein soll. Er gibt eine Treffsicherheit von 80 - 90 % an, die in krasssem Gegensatz zu den Ergebnissen von DREILING und Mitarbeitern steht. Beim Pankreozymin-Sekretin-Test gilt als Maß die Menge des Sekretvolumens sowie dessen Bicarbonat und Enzymgehalt. Beim Pankreaskopfkarzinom findet man ein stark vermindertes Sekretvolumen mit normaler Bicarbonat- und Enzymkonzentration, während bei der Pankreatitis das Sekretvolumen leicht erniedrigt und die Bicarbonat- und Enzymkonzentrationen vermindert sind. Weiterhin empfiehlt AMMAN die Bestimmung der proteolytischen Enzyme im Stuhl, vor allem die Chymotrypsin- und Trypsinbestimmung, wobei er der Chymotrypsinbestimmung den Vorrang gibt und diesen Nachweis gewissermaßen als Suchtest bezeichnet. Bei 16 von 19 Patienten mit Pankreaskrebs sei der Test hinweisend auf das Krankheitsgeschehen gewesen. Die Chymotrypsinaktivität war bei diesen 16 Patienten vermindert.

Die große Schwäche der Funktionsproben beruht darauf, daß nur eine quantitative Funktionsstörung des Pankreas diagnostiziert wird. Eine Information über die Genese der Dysfunktion erlauben die Proben nicht, das heißt, sie geben keinen speziellen Hinweis auf das Vorhandensein eines Karzinoms.

c) Praeoperative Röntgenuntersuchungen

Zu ihnen zählen die Röntgentechniken, die bei jeder stationären Aufnahme als grobe Übersicht angefertigt werden, so zum Beispiel Übersichtsaufnahmen vom Abdomen und Thorax. Zu den differenzierten Untersuchungen gehören die Magen-Darm-Passage, Splenoportographie, die Arteriographie und die Cavo-graphie. Da in diesen Fällen die Nachbarorgane untersucht werden, sind erst dann Tumorzeichen zu erwarten, wenn das Karzinom nach außen durchgebrochen ist oder auf die Magenwand übergreifen hat. Massive Röntgenzeichen bei der Magen-Darm-Passage bedeuten in den meisten Fällen Inoperabilität. Eine Frühdiagnose ist aus diesem Grunde mit der Magen-Darm-Passage nur schlecht möglich. Bessere Aussichten zur Frühdiagnose ermöglicht die Duodenographie in Hypotonie, bei der sich die Darmwand des Duodenums auf das Pankreas außen anlegt und somit einen negativen Abdruck der Oberfläche des Pankreas liefert. Mit Hilfe dieser Röntgenuntersuchung können nur Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes diagnostiziert werden.

Beim Splenoportogramm werden Volumenveränderungen des Pankreas, die zur Kompression der V. Lienalis und V. Portae führen, erkannt. Als charakteristischer Befund gilt die unregelmäßige Stenosierung der befallenen Gefäßabschnitte. Eine Differenzierung zwischen chronischer Pankreatitis, Pankreasnekrose und Karzinom ist ohne Klinik sehr schwer möglich, weil Gefäßkompressionen auch bei diesen Krankheitsbildern vorkommen.

Eine schonende Diagnostik für den Patienten stellt die Pankreas-szintigraphie dar, die BLAU und MANSKE 1961 mit der Einführung des Selen-L Methionin weiter ausbauen konnten. Nach SCHNEIDER ist eine Darstellung des Organs in 60 - 70 % der Fälle möglich. Die Mindestgröße des Tumors muß 3 - 4 cm betragen, um sogenannte "kalte" Bereiche nachzuweisen, wodurch die Methode für die Frühdiagnose ungeeignet wird. Da viele individuelle Formvarianten vorkommen, wird besondere Erfahrung bei der Auswertung nötig. Wie bei allen ungeklärten Verschlußikterusformen sollte man von der perkutanen transhepatischen Cholangiographie bei Tumorverschlüssen Gebrauch machen.

Verlaufsbeobachtungen und differenzierte praeoperative Diagnostik werden zu lange durchgeführt, so daß der optimale Zeitpunkt für die Operation des Patienten verschleppt wird. Daher gilt die Feststellung von WHIPPLE: "Den Patienten über Wochen zu beobachten, bis die Diagnose augenscheinlich ist, heißt, den Patienten zu Tode zu studieren."

d) Probepanlaparotomie und intraoperative Diagnostik

In allen Verdachtsfällen sollte von der frühzeitigen Probepanlaparotomie Gebrauch gemacht werden. Nach Freilegung des Pankreas erfolgt die Inspektion, Palpation, die manometrische und cholangiographische Untersuchung der Gallenwege, die schon besprochene Pankreatographie, die choledochoskopische Untersuchung der Gallenwege und schließlich die gezielte Probebiopsie.

HEGEMANN spricht von einer systematischen Aufgabe, die der Chirurg absolvieren muß, um unnötige eingreifende Operationen bei gutartigen Leiden zu vermeiden. Trotzdem sind die Schwierigkeiten der Diagnose selbst intra operationem noch beträchtlich. Eine harte Masse im Bereich der Bauchspeicheldrüse kann häufig eine gutartige Kopfpankreatitis sein. Doch muß man sich vor der Täuschung einer Begleitpankreatitis hüten, die bei einer Obstruktion des Ductus Wirsingianus durch den Tumor auftreten kann.

MIKAL gibt Fettgewebsnekrosen beim Pankreaskarzinom in 1/5 der Fälle an. Fettgewebsnekrosen werden aber auch bei Pankreatitiden beobachtet. Eine Unterscheidung ist durch die unterschiedliche Lokalisation der Fettgewebsnekrosen möglich. Bei der Pankreatitis liegen sie auch außerhalb des Organs, während disseminierte Fettgewebsnekrosen beim Pankreaskarzinom äußerst selten sind, sie liegen meist in Tumornähe.

Wenn es durch den Tumor zum Gangverschluß gekommen ist, fällt die buckelige fibrotische Verdickung des distalen Organs bei der Palpation auf, während bei einem entzündlichen Tumor das Organ distal eher als weich zu bezeichnen ist.

Beim Pankreaskopfkarcinom behält der Choledochus trotz Induration seine bläuliche Farbe und seine Wände bleiben zart. Eine Erweiterung hat nach MIKAL in 86 % ein Pankreaskarzinom als Ursache. Nach K. WARREN findet sich in 90 % der Fälle eine Erweiterung des Ductus Wirsingianus beim Pankreaskopfkarcinom, die aber nur in der Hälfte aller Fälle (MIKAL) in Tumornähe intra operationem als längliche zystische Struktur zu tasten ist. Gleichzeitige Dilatation von Choledochus und Ductus

Wirsingianus sind auch ohne weitere Symptome ein Hinweis für ein Malignom. Ein Stein muß bei erweitertem Ductus Choledochus durch Sondieren, evtl. durch Choledochoskopie als Ursache ausgeschlossen werden. Gutartige Strukturen sind selten. Weiterhin wird die transpapilläre Curettage empfohlen. HEGEMANN befürwortet eine Besichtigung dieser Gegend durch Duodenotomie und Vornahme einer Probeexzision, wobei die Probeexzision ein umstrittenes diagnostisches Hilfsmittel darstellt. Das Problem besteht darin, ein entsprechend großes Gewebsstück zu erhalten, welches eine diagnostische Aussage ermöglicht. Als weitere Schwierigkeit kommt hinzu, daß das Karzinom von einer entzündlichen Gewebsschicht umgeben sein kann und somit die Diagnose "Karzinom" histologisch nicht zu stellen ist. Die Folgen sind entweder eine unnötige radikale Operation, oder Übersehen eines karzinomatösen Prozesses. Außerdem ist die Probeexzision ein nicht ganz ungefährlicher Eingriff. In der Tabelle von SCHULTZ sind von 159 Patienten 6 Patienten (3,8 %) an den Folgen der Probeexzision verstorben. Die Komplikationsrate liegt bei 5,7 % (9 Patienten). Als auftretende Komplikationen nach Probeexzisionen werden Fistelbildungen, Blutungen, Peritonitiden und Pankreatitiden beschrieben.

Die Gefahren lassen sich durch strenge Indikationsstellung und richtige Technik wie folgt reduzieren (HEGEMANN):

1. Probeexzision von Lymphknoten und/oder verdächtigen Leber- und Peritonealbezirken.
2. Probeexzision durch Curettage aus verdächtigen Papillen- oder Duodenalbezirken.

3. Größte Zurückhaltung bei direkter Exzision am Pankreas.
4. Bei lokal inoperablen Patienten, um lediglich die Malignomdiagnose zu sichern, Exzision nur aus Metastaseninfiltrationen der Nachbarschaft.

SCHULTZ gibt für die Probeexzision folgende Kontraindikationen an:

1. Keine Probeexzision bei nicht resezierbaren Tumoren,
2. alleinige Diagnose durch die Biopsie,
3. keine Biopsie, wenn die Klinik eindeutig ist.

Man unterscheidet bei der Probeexzision zwei Methoden:

- 1) Die Probebiopsie mit der Vim Silvermann Nadel
- 2) Die Probeexzision mittels Keilexzision

KÜMMERLE spricht sich bei der Probeexzision für die Nadelbiopsie, die transpapilläre Biopsie und die Papillenfreilegung aus und berichtet von einer Trefferquote von 60 - 70 % der Fälle, einer Komplikationsrate von 10 % und einer Letalität von 3 - 4 %.

Vor jeder Duodenopankreatektomie sollte man nach Möglichkeit eine Probeexzision vornehmen, um histologisch die Diagnose zu erhärten. Auf der anderen Seite werden in der Literatur Fälle beschrieben, bei denen sich aus einer chronischen Pankreatitis ein Karzinom entwickelte. KÜMMERLE und NAGEL berichten von 4 Fällen, so daß der Entschluß zur Radikaloperation auch bei

histologisch ungeklärter Diagnose unter diesem Aspekt erleichtert wird.

In jedem unklaren Fall erfolgt die Kontrastdarstellung des Ductus Pankreaticus durch Punktion des Ganges, oder auf ascendierendem Weg durch die Papilla Vateri. Dadurch, daß das Karzinom oft vom Gangepithel ausgeht, kommt es zu Veränderungen am Ductus Pankreaticus, die zu zystischen Gangerweiterungen führen. Leider ist diese Methode nur intraoperativ auszuführen.

Eine nicht ganz ungefährliche Methode ist die Pneumotographie des Pankreas, mit der das Pankreas direkt sichtbar wird und raumverdrängende Prozesse dem Organ zugeordnet werden können. Nachteilig wirken sich alte Adhäsionen aus, die eine maligne Infiltration vortäuschen können und somit die Differentialdiagnose erschweren.

Weniger gefährlich ist die von OLSSON empfohlene kombinierte selektive simultane Angiographie der A. Coeliaca und der A. Mesenterica superior. Man findet dabei Gefäßverlagerungen, unregelmäßige Stenosen und pathologische Gefäße. LUNDERQUIST gelang noch der Nachweis von Karzinomen bei einer Größe von 2,5 cm. Nach OLIN sind typische Veränderungen auch bei chronischer Pankreatitis zu beobachten, die die Differentialdiagnose erschweren. Im Einzelfall ist es nach WENZ nicht möglich, aus dem Angiogramm allein eine chronische Pankreatitis von einem malignen Tumor zu differenzieren. Das Pankreaskarzinom ist angiographisch durch Gefäßstenosen und -abbrüche, Infiltrationen in die

Wand größerer Arterien und Venen, pathologische Gefäßneubildungen und Aussparung in der Parenchymphase charakterisiert. WENZ fand unter 36 Pankreaskarzinomen nur einmal eine Tumoranfärbung. Bei der chronischen Pankreatitis sind perlschnurartige Kaliberschwankungen und konische Einengungen kleiner Pankreasarterien in großer Regelmäßigkeit zu finden. Weder an den großen, noch an den intraparenchymatösen Gefäßen, sind charakteristische Veränderungen bei der chronischen Pankreatitis zu erwarten. Im Vordergrund der chronischen Pankreatitiden stehen angiographisch die Vielfalt der Kaliberschwankungen und Stenosen pankreaseigener oder begleitender Gefäße und die häufig gute Kontrastierung des Organs in der Parenchymphase.

e) Fehl- und Differentialdiagnosen

Das Fehlen eines typisch klinischen Bildes beim Pankreaskarzinom fördert die Fehldiagnosen. Nach HEISIG konnte die richtige Diagnose nur in einem Drittel der Fälle gestellt werden, bei einem weiteren Drittel wurde der Verdacht auf ein Karzinom im Oberbauch geäußert. Der Rest weist verschiedenartige Diagnosen, angefangen vom Verschlukterus bis zum Ulcus Duodeni auf. Umgekehrt kann aber auch die Diagnose Pankreaskarzinom eine Fehldiagnose sein. Überlebt ein Patient die Verdachtsdiagnose oder eine Palliativoperation um mehr als 1, höchstens 1 1/2 Jahre, so muß die Diagnose in Frage gestellt werden (E. KERN, W. CREUTZFELD, F. KÜMMERLE und H. P. GRANER).

5. Therapie

Nach den allgemeinen Ausführungen soll nun hier auf die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis - als mögliche Präcancerose - und des Pankreaskarzinoms eingegangen werden.

Um die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis zu verstehen, muß man die Ätiologie der Erkrankung kennen. Nicht alle chronischen Pankreatitiden sind für eine chirurgische Behandlung geeignet, seitdem man weiß, daß die Pankreatitis nicht nur eine Begleitkomplikation der Cholelithiasis ist, sondern 1/3 der Fälle primär bei gesunden Gallenwegen auftreten (HESS). Zunächst können nur solche chronische Pankreatitiden dem Chirurgen zugeführt werden, bei denen die Pankreasaffektion auf einer mechanischen Behinderung des Sekretabflusses beruht, z. B. bei einer Cholelithiasis oder einer Papillenstenose entzündlicher oder tumoröser Natur. Selbstverständlich muß eine Sanierung bei vorhandenen Gallenwegserkrankungen durchgeführt werden, bevor am Pankreas selbst operiert wird. Bei der chronischen Pankreatitis ist der spezielle chirurgische Eingriff nur dann sinnvoll, wenn durch ihn ein ausreichender und verbesserter Sekretabfluß gewährleistet wird. Nur dann wird im allgemeinen ein Großteil der Patienten beschwerdefrei werden. Die Lokalisation der Sekretstauung bestimmt dabei die Operationstechnik die im Einzelfall angewandt werden muß.

Multiple Stenosen im Korpus- und Schwanzbereich des Pankreas verlangen die Pankreasteilresektion. Die subtotale linksseitige Resektion des Pankreas wird bei Gangstenosen im Pankreaskopfbereich mit und ohne retrograde Drainage ausgeführt. KÜMMERLE, NAGEL und GUILLEMIN berichten über Resektionen am Pankreas.

Neben den Indikationen zur Pankreasteilresektion unterziehen sie in bestimmten Fällen Patienten mit einer chronischen Pankreatitis auch einer Duodenopankreatektomie.

Im Hinblick auf die schon besprochene Problematik der Differenzierung zwischen Pankreaskopftumor und chronischer Pankreatitis im Kopfbereich ergeben sich besondere Indikationen und Möglichkeiten des Therapieansatzes.

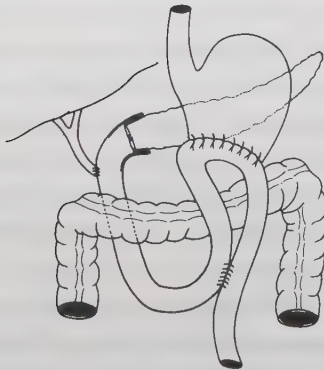
Liegt ein Pankreaskarzinom vor, wäre es fatal, wenn man sich nur auf eine palliative Maßnahme beschränken würde im Vertrauen auf die Gutartigkeit der stenosierenden Verhärtung im Drüsengewebe. Damit wird auch die Chance vergeben, die noch operablen Karzino-
me zu operieren.

Der entscheidende Punkt liegt nun nicht mehr in der praeoperativen Unterscheidung, da jetzt sowohl für die chronische Pankreatitis, als auch für den malignen Pankreastumor die radikale Entfernung als therapeutische Konsequenz in Frage kommt. Somit wird durch die aktive Einstellung die Chance einer rechtzeitigen Operation wahrgenommen. Gleichzeitig mit der Operation wird eine Karzinomprophylaxe betrieben, da, wie schon im vorigen Kapitel dargestellt wurde, die chronische Pankreatitis als Praecancerose für das Pankreaskarzinom angenommen werden muß. Das Pankreaskarzinom scheint im chronisch entzündlich veränderten Pankreasdrüsenkörper besonders bei Verkalkungen, Pankreolithiasis und Parenchymkalkifikationen häufiger zu entstehen, als im gesunden Pankreas. So kann es im Verlauf einer chronischen Pankreatitis durch Abflußstörungen mit reaktiven Veränderungen im Gangsystem auf dem Boden von hyper- und metaplastischen Umwandlungen zu praecancerotischen Veränderungen kommen (NAGEL). Weiterhin muß als Irritationsfaktor die Pankreolithiasis diskutiert werden, wobei die chronische Irritation auf dem Boden

der Steinbildung ähnlich wie die Cholelithiasis als Praecanzerose in Frage kommt.

Abb. 1

Operationsverfahren bei Duodenopankreatektomie
modifiziert nach Kümmerle



Nur die Radikaloperation in Form der Duodenopankreatektomie bzw. der totalen Pankreatektomie bietet die Chance auf einen Dauererfolg in der Therapie der Pankreaskarzinome und der chronischen Pankrea-

titis. Als Standardverfahren hat sich beim Karzinom der duodeno-pankreatischen Region die partielle Duodenopankreatektomie durchgesetzt. Wegen des großen, aufwendigen Eingriffs muß eine besonders sorgfältige Überprüfung der Operabilität erfolgen. Als sicher inoperabel gelten Patienten mit Fernmetastasen in Netz, Peritoneum, Lunge, Leber, Tumordinfiltration der großen Gefäße und Lymphknotenbefall außerhalb der Resektionsgrenzen. Grundsätzlich muß bei der Operation so vorgegangen werden, daß keine wichtigen Strukturen vorzeitig durchtrennt werden, damit der Eingriff bei Inoperabilität wieder abgebrochen werden kann. Im allgemeinen bevorzugt man heute das einzeitige Vorgehen bei der Duodenopankreatektomie. Die Frage, ob zweizeitig operiert werden soll, hängt vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Zweizeitiges Vorgehen empfiehlt sich besonders dann, wenn ein langanhaltender Ikterus besteht, der dann durch eine T-Drainage oder zwischengeschaltete palliative innere Drainage zum Abklingen gebracht werden kann. Nach Besserung des Allgemeinzustandes, vor allem nach einer Ikterusentlastung der Leber kann später mit geringerem Operationsrisiko die Duodenopankreatektomie angeschlossen werden.

Die totale Pankreatektomie ist für den Operateur technisch weniger schwierig als die Duodenopankreatektomie, weil auf die Anastomose im Pankreasrest verzichtet werden kann und damit die Gefahr der postoperativen Pankreatitis im Drüsenrest und die Anastomoseninsuffizienz entfällt. Der einzige Nachteil der totalen Pankreatektomie besteht in der lebenslangen exokrinen und endokrinen Substitution. Die totale Entfernung des Organs kam deswegen bisher nur ausnahmsweise in Betracht, obwohl KÜMMERLE von zwei totalpankreatektomierten Patienten mit einer Überlebenszeit von 11 1/2 und 12 1/2 Jahren berichtet.

Die Tumoren des periampullären Pankreas unterscheiden sich ganz erheblich in der Operabilität und den Langzeiterfolgen. Das eigentliche Pankreaskopfkarzinom ist nur in 10 % der Fälle resezierbar. Nach MONGE und anderen infiltriert der Tumor in 50 % der Fälle die retroperitoneal gelegenen Strukturen und liegt damit außerhalb des zu resezierenden Bezirkes. Dagegen sind die periampullären Karzinome (zu ihnen gehören Papillen-, Choledochus- und Duodenalkarzinome) in etwa 40 % resezierbar. Je näher der Tumor im Bereich der Papille sitzt, umso eher führt er zum alarmierenden Ikterus und umso wahrscheinlicher wird er als Frühfall operiert.

Die primäre Operationsletalität aller Tumoren bewegt sich zwischen 5,9 % (LONGMIRE) und 20,4 % (KERN) und ist beim Pankreaskopfkarzinom ca. 10 mal größer als beim Papillenkarzinom. KERN, CREUTZFELD sowie CATELL berichten von Überlebenszeiten bei palliativ Operierten zwischen 4,5 und 6 Monaten, während die radikal operierten Patienten eindeutig höhere Überlebenszeiten zwischen 13 - 16 Monaten aufweisen. Über die Ergebnisse der Radikaloperationen liegen in einer Sammelstatistik von K. KREMER, H. BERGHAUS, J. DÜWELL und W. FILTHAUT über 235 Fünfjahresheilungen vor, davon waren die Mehrzahl Papillenkarzinome. Bei den Pankreaskopfkarzinomen wird aus der gleichen Statistik nur von 72 Fünfjahresheilungen berichtet.

Ist der Tumor nicht mehr total zu resezieren, werden palliative Umgehungsanastomosen in Form der Cholecysto- oder Choledochoduodenostomie bzw. Gastrostomie zur Beseitigung des Ikterus und der Duodenalstenosen angelegt. Die primäre Operationsletalität liegt hierbei genauso hoch wie bei den radikalen Eingriffen. Die Über-

lebenszeit liegt erwartungsgemäß wesentlich niedriger, im Durchschnitt bei 4,5 Monaten.

Trotz verbesserter Operationstechniken sind die Erfolgsaussichten für das Pankreaskarzinom minimal. Bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom sollte frühzeitig operiert werden. Eine genaue Unterscheidung zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinomen ist oft nicht möglich und im Hinblick auf die chirurgische Therapie insofern nicht nötig, da sowohl bei der chronischen Pankreatitis als auch beim Pankreaskarzinom eine Duodenopankreatektomie in bestimmten, differentialdiagnostisch schwierigen Fällen in Erwägung zu ziehen ist.

II. EPIKRITISCH-KASUISTISCHE STUDIE

1. Übersicht über das Krankengut

Die Krankengeschichten von 190 Patienten der chirurgischen Universitätsklinik Mainz von 1957 - 1970 wurden für diese Arbeit ausgewertet. Es wurden sämtliche Fälle einbezogen, deren Tumoren von Pankreas, von der Papilla Vateri, der Ampulle des retroduodenalen Choledochus und die des angrenzenden Duodenums ausgehen. Auf die Therapie bezogen ergaben sich dabei folgende Gruppen:

Tabelle 5

Chirurgische Therapie bei 190 Duodenopankreaskarzinomen

I	Radikal Operierte	30 Patienten (15,8 %)
II	Palliativ Operierte	99 Patienten (52,1 %)
III	Prob laparotomierte ohne weitere therapeutische Eingriffe	48 Patienten (25,2 %)
IV	Fälle, bei denen keine Operation möglich war	13 Patienten (6,9 %)

Tabelle 6

Übersicht über die verschiedenen Operationen bei 190 Patienten mit
Duodenopankreastumoren in der chirurgischen Universitätsklinik Mainz
von 1957 - 1970

Jahr	radikal	palliativ	PL	kein Op.	Gesamt
1957	-	9	1	1	11
1958	-	5	4	-	9
1959	-	2	4	2	8
1960	-	5	-	1	6
1961	-	5	3	-	8
1962	-	5	3	2	10
1963	-	4	2	1	7
1964	2	6	5	2	15
1965	2 (1)	3	3	1	10
1966	3	13	3	-	19
1967	5 (2)	13	5	1	26
1968	7 (2)	9	5	1	24
1969	1	12	7	1	21
1970	4 (1)	8	3	-	16
	30	99	48	13	190

Aus Tabelle 6 wird die Verteilung der Übersichtsgruppen nach Jahrgängen ersichtlich.

Insgesamt wurden 30 Patienten (15,8 %) radikal, 99 Patienten (52,1 %) palliativ, 48 Patienten (25,2 %) probelaparotomiert ohne weitere therapeutische Eingriffe und 13 Patienten (6,9 %) konservativ behandelt. Wie aus Tabelle 7 zu ersehen ist, wurden in den Jahren 1957 - 1963 keine Radikal-Operationen durchgeführt. Erst im Jahre 1964 wurden in der chirurgischen Universitätsklinik in Mainz die ersten beiden Patienten mit Pankreaskarzinom radikal operiert. Danach stieg die Zahl der Radikaloperationen gegenüber den palliativ Operierten deutlich an.

Tabelle 7

Altersverteilung der 190 Patienten mit Pankreaskarzinomen

<u>Jahre</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>
20-29	1
30-39	6
40-49	14
50-59	56
60-69	79
70-79	30
80-89	4
	190

Nach der Altersverteilung aus Tabelle 7 betrug das Alter des jüngsten Patienten zum Zeitpunkt der Operation 24 Jahre, der älteste operierte Patient war 84 Jahre alt. Die größte Anzahl der Patienten konnte zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr registriert werden. Von den insgesamt 190 Patienten waren 120 Patienten (63 %) männlich und 70 Patienten

(37 %) weiblich, auf das absolute Verhältnis umgerechnet bedeutet das 1,7 : 1 (Männer : Frauen).

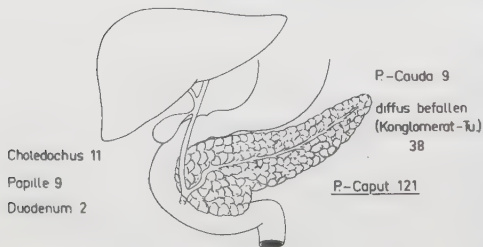
Von den 190 Patienten überwiegen die Fälle, bei denen ein Pankreas-neoplasma im Caput Pankreatis nachgewiesen werden konnte, insgesamt 121 (63,7 %) Patienten.

Abb. 2

Lokalisation von 190 Duodeno-Pankreas-Tumoren

LOKALISATION VON 190 DUODENO-PANKREAS-TUMOREN

(Chirurgische Univ.Klinik Mainz 1957-1970)



Tumoren, die das Pankreas diffus befallen, sogenannte Konglomerat-Tumoren, kamen bei 38 Patienten (20 %) vor. Eine genaue Lokalisation im Pankreasorgan, von der das Neoplasma primär gewachsen

war, konnte bei diffusem Wachstum nicht angegeben werden.

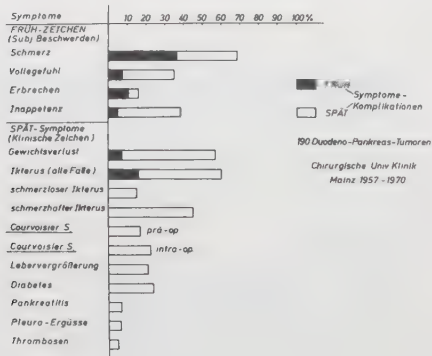
Bei 9 Patienten (4,7 %) ging das Karzinom von der Cauda Pankreatis aus. Tumoren die per definitionem zur Duodenopankreasregion gehören, wurden 11 (5,3 %) Choledochuskarzinome, 9 (4,7 %) Papillenkarzinome und 2 (1,6 %) Duodenalkarzinome gezählt.

2. Klinik und Symptomatologie

Die Beschwerden der Pankreaskarzinom-Patienten wurden in objektive und subjektive Symptome gegliedert, unter besonderer Berücksichtigung der Früh- und Spätsymptomatik.

Abb. 3

Symptome bei 190 Patienten mit Pankreaskarzinom



Zu den subjektiven Beschwerden gehören

Schmerz
Völlegefühl
Erbrechen und
Inappetenz,

während zu den objektiven Symptomen

Gewichtsverlust

Ikterus

Lebervergrößerung

Courvoisier Syndrom

Thrombophlebitis migrans und

paraneoplastische Pankreatitis

gezählt wurden.

Diffuser Schmerz trat bei Analyse der eigenen Kasuistik in 69,1 % der Fälle auf, davon bei 35,8 % als Frühsymptom. Die Schmerzlokalisation erstreckte sich in der Mehrzahl in den linken Oberbauch mit Ausstrahlung in den Rücken. Bei 11,6 % der Fälle wurde Erbrechen als Frühsymptom und in 5,8 % als Spätsymptom registriert. Völlegefühl und Inappetenz gehören zu dem dyspeptischen Symptomenkomplex zu denen KATSCH Obstipation, Diarrhoe, Brechreiz und Widerwillen gegen bestimmte Speisen rechnet. Völlegefühl konnte in 7,3 % der Fälle als Frühsymptom und in 28,8 % als Spätsymptom, Inappetenz in 4,2 % der Fälle als Frühsymptom und in 35,2 % als Spätsymptom diagnostiziert werden.

Bei den objektiven Symptomen steht der Ikterus als auffälligstes Zeichen an erster Stelle. Der Ikterus als Frühsymptom führt 16,7 % der Patienten zum Arzt. Als Spätsymptom tritt er in 44,2 % der Fälle auf. Von 60,9 % der ikterischen Patienten überwiegt der schmerzhafte Ikterus mit 45,7 %. Nur 15,2 % der ikterischen Patienten gaben keine Schmerzen an.

Eine schmerzlose vergrößerte Gallenblase konnte bei 17,8 % der Patienten diagnostiziert werden. Dieses Courvoisier'sche Zeichen ist nach KÜMMERLE ein fast beweisendes Kriterium für das Vorhandensein eines malignen Prozesses im Bereich des Duodenopankreas.

Eine Lebervergrößerung trat in 20,5 % der Fälle auf, sie muß als Hinweis für eine schon stattgefundene Metastasierung des Karzinoms gewertet werden.

Periphere Thrombosen, wie sie immer wieder beschrieben werden, konnten in 5,7 % festgestellt werden. Eine eindeutige Erklärung für diese gehäuft auftretenden Thrombosen beim Pankreaskarzinom kann nicht gefunden werden.

3. Diagnostik und Differentialdiagnose

Laboruntersuchungen lieferten meistens nur unspezifische Hinweise, wie erhöhte BSG, Tumoranaemie oder uncharakteristische Transaminasenveränderungen.

Der Sekretin-Pankreocymin-Test wurde nur in wenigen Fällen durchgeführt und ergab uncharakteristische Befunde. Hinweise auf ein Karzinom können erst dann erwartet werden, wenn der Tumor infolge Verlegung des Pankreasganges oder fortschreitender Parenchymzerstörung zu einer faßbaren Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion geführt hat. Die Enzymaktivitäten der Amylase und Lipase im Serum oder Urin besaßen für die Erkennung der Pankreaskarzinome im allgemeinen keinen besonderen Wert.

In der Mainzer Klinik wurden Probeexcisionen aus verdächtigen Lymphknoten parapancreal entnommen. Eine direkte PE aus dem Pankreas wurde dann vorgenommen, wenn der betreffende Anteil des Organs bei der Operation später mit entfernt wurde.

Trotz verfeinerter Röntgenuntersuchungsmethoden gelang es nur in 23,1 % der Fälle einen Hinweis auf einen raumverdrängenden Prozeß im Bereich des Duodenopankreas zu finden. In der Mehrzahl sogenannte indirekte Zeichen, die mit einer Deformierung des Bulbus Ventrikuli und Veränderungen im Bereich des Duodenum einhergingen.

In seltenen Fällen konnte bei der selektiven Angiographie, Lumen-einengungen der Gefäße und pathologische Neubildungen von Gefäßen im Tumor selbst nachgewiesen werden.

Die meisten Röntgenbilder brachten keinen Hinweis für eine Erkrankung im Duodenopankreas. Eine ausschließliche Röntgen-diagnostik, die ein Pankreaskarzinom allein aufgrund der Röntgenbefunde diagnostiziert, konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Negative Röntgenbefunde bei intra operationem sich herausstellenden Pankreastumoren wurden bei 21,5 % der Patienten gefunden. Bei allen positiven Röntgenbefunden war das Wachstum der Tumoren immer schon so weit fortgeschritten, daß eine Frühdiagnose von röntgenologischer Seite leider noch ohne Bedeutung ist.

4. Therapeutische Ergebnisse

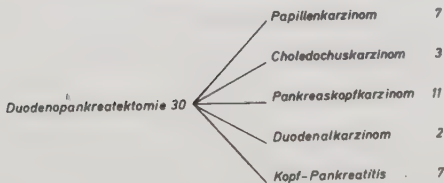
Von den 190 Patienten wurden 15,8 % im Sinne eines radikalen Eingriffs versorgt. Palliativ wurden 52,1 % operiert. Bei 25,2 % der Patienten war das Wachstum des Tumors so weit fortgeschritten, daß die Operation als Probelaaparotomie beendet werden mußte. Bei der intraabdominellen Inspektion bestand in diesen Fällen völlige Inoperabilität des Tumors mit ausgedehnten Metastasierungen. In 6,9 % war selbst eine Probelaaparotomie nicht mehr möglich. Insgesamt wurden 30 Patienten von 190 radikal operiert.

Abb. 4

Lokalisation von 30 Duodeno-Pankreas-Tumoren
(Radikaloperationen)

Lokalisation von 30 Duodeno-Pankreas Tumoren (Radikal-Op)

Chirurgische Univ. Klinik Mainz 1963 - 1970



Bei drei Pankreaskopftumoren, einem Papillenkarzinom und zwei sklerosierenden chronischen Pankreatitiden wurde die totale Duodenopankreatektomie durchgeführt. Bei den 2 Patienten mit chronischer Entzündung des Pankreas, wurde aus differentialdiagnostischen Gründen und wegen der Möglichkeit der späteren malignen Entartung eine totale Entfernung der Bauchspeicheldrüse vorgenommen. Von den 6 total operierten Patienten sind 3 verstorben (s. Tab. 8). Die kürzeste Überlebenszeit beträgt 3 Monate, die längste Überlebenszeit 2 Jahre und 6 Monate. Von den beiden Patienten mit chronischer Pankreatitis lebt ein Patient seit nunmehr 2 Jahren und 9 Monaten, während der andere verstorben ist. Die Überlebenszeit ist leider nicht feststellbar, da der Patient ohne festen Wohnsitz war.

Die Substitution der endo- und exokrinen Pankreasfunktion bei totaler Pankreatektomie gestaltet sich nicht so schwierig, wie es im ersten Augenblick erscheinen mag. Die Patienten werden mit Depot Insulin meist 40 IE/die und mit 30 Tabletten Nutricym/die eingestellt. Alle Tumorkranken wurden mit Hilfe unserer Tumorkartei überwacht und regelmäßig zur Nachuntersuchung bestellt.

Die restlichen 24 Patienten wurden duodenopankreatektomiert nach einem Verfahren, das sich an Dennis und Varco anlehnt und von KÜMMERLE modifiziert wurde (s. Abb. 1 S. 33).

In Tabelle 9 werden die mittleren Überlebenszeiten, aufgeschlüsselt nach der jeweiligen Lokalisation der Duodenopankreastumoren, dargestellt. Weiterhin wird ersichtlich, daß Patienten mit Papillenkarcinom die besten Überlebenschancen haben, gefolgt vom Pankreaskopfkarcinom.

Tabelle 10 zeigt die weite Indikation zur radikalen Pankreaschirurgie, wie sie in der Mainzer Universitätsklinik betrieben wird. Bei nicht eindeutiger Klärung der Differentialdiagnose chronische Pankreatitis und Pankreaskarcinom und weil wir meinen, daß die chronische sklerosierende Pankreatitis eine Praecancerose für das Pankreas darstellt, wurden sieben Patienten unter diesen Voraussetzungen operiert. Bei der histologischen Durchmusterung der Operationspräparate zeigte sich, daß es sich um chronische Entzündungen handelte.

Tabelle 11 stellt die nicht radikal operierten Patienten mit ihren eindeutig schlechteren, d. h., kürzeren Überlebenszeiten dar. Leider sind die palliativ operierten Patienten immer noch weit aus in der Mehrzahl.

Tabelle 8

Überlebenszeit bei totaler Duodenopankreatektomie

Tumorkalisation	Anzahl der Patienten	Überlebenszeit		Anzahl der noch lebenden Patienten
		kürzeste	mittlere	
Pankreaskopfcarcinom	3	3 Monate	13,6 Mon.	1
chron. sklerosierende Pankreatitis	2	2 J. 9 Mon.	2 J. 9 Mon.	1
Papillencarcinom	1		3 J. 8 Mon.	1

Tabelle 9

Überlebenszeit bei radikal operierten Patienten mit Tumoren im Bereich des Duodenopankreas

Tumorlokalisation	Anzahl der Patienten	kürzeste	Überlebenszeit längste	mittlere	Anzahl der noch lebenden Patienten
Pankreaskopfc.	13	3 Monate	3 J. 2 Mon.	12,3 Mon.	4
Papillencarzinom	5	41 Tage	3 J. 8 Mon.	21,04 Mon.	1
Duodenalcarzinom	3	15 Tage	12 Mon.	7,8 Mon.	1
Choledochusca.	2	24 Tage	2 J. 9 Mon.	16,6 Mon.	1

Tab. 10

Patienten mit chronischer Pankreatitis, die der Duodenopankreatektomie unterzogen wurden

Anzahl der Patienten	Überlebenszeit		Anzahl der noch lebenden Patienten
	kürzeste	mittlere	
7	24 Tage	3 J. 7 Mon. 21,8 Mon.	5

(s. auch Abb. 4, S. 47)

Tabelle 11

Überlebenszeiten bei nicht radikal operierten Patienten mit Tumoren im Bereich des Duodenopankreas

	Tumorlokalisation	Anzahl der Patienten	Überlebenszeit	
			kürzeste	längste
palliativ	Pankreaskopfca.	74	26 Tage	9 Monate
	Konglomerattumor	18	1 Monat	13 Monate
	Papillencarzinom	3	2 Monate	16 Monate
	Choledochusca.	4	23 Tage	1 Monat
Probelap.	Pankreaskopfca.	28	18 Tage	2 Monate
	Konglomerattumor	15	15 Tage	4 Monate
	Papillencarzinom	2	28 Tage	2 Monate
	Choledochusca.	3	1 Monat	12 Monate
nicht op.	Pankreaskopfca.	5	7 Tage	30 Tage
	Konglomerattumor	6	2 Tage	30 Tage
	Papillencarzinom	1	12 Tage	12 Tage
	Choledochusca.	1	1 Tag	1 Tag

4, 2 Monate

5, 3 Monate

9 Monate

0, 6 Monate

0, 6 Monate

1, 3 Monate

1, 1 Monate

5, 6 Monate

14 Tage

16 Tage

12 Tage

1 Tag

III. KORRELATION CHRONISCHE PANKREATITIS PANKREASKARZINOM

Chronische Pankreatitis als mögliche Praecancerose

In der Literatur wird auf den Zusammenhang von chronischer Pankreatitis mit Übergang in ein Pankreaskarzinom hingewiesen, gewissermaßen in Analogie zur chronischen Cholelithiasis, die eine anerkannte Praecancerose für das Gallenblasenkarzinom darstellt.

Das Problem besteht nun darin, ob das Karzinom Folge der chronischen Pankreatitis oder ob der Tumor Ursache für die chronische Entzündung ist.

Um diesen Fragenkomplex zu lösen, müßte man gleichzeitig morphologische und damit histologisch nachweisbare Substrate einerseits für die chronische Pankreatitis und andererseits solche für das Pankreaskarzinom in der Bauchspeicheldrüse finden.

Das Bild der chronischen Pankreatitis ist nicht einheitlich in Bezug auf die Ätiologie, Morphologie und Klinik. Polarisierend unterscheidet man zwei große Gruppen von chronischen Pankreatitiden, die chronisch rezidivierende und die chronisch sklerosierende autonome Pankreatitis.

Bei der ersten Form steht der rezidivierende Verlauf mit akuten Exacerbationen im Vordergrund. Dafür kommen extrapankreati-

sche Primärerkrankungen, die zur mechanischen Stauung des Pankreassaftes führen, in Betracht, wie z. B. Gallensteinleiden, Papillenstenosen und mechanische Stenosen durch Tumoren. Nach KÜMMERLE auch peripapilläre Duodenaldivertikel, die durch Abflußbehinderungen und ständige Irritation gelegentlich in Frage kommen können.

Ein einzelner auslösender Faktor kann bei diesem komplexen Geschehen nicht als Ursache angenommen werden, sondern es kommen primäre Sekretionsstörungen (SEIFERT) und die gleichen diffizilen Mechanismen die eine akute Pankreatitis auslösen, hinzu. Histologisch handelt es sich um chronisch verlaufende Entzündungen mit frischen und alten Parenchymnekrosen, leukocytären Infiltrationen und interstitiellen Narben mit Gangregeneration.

Bei der chronisch sklerosierenden autonomen Pankreatitis liegt mehr eine metabolische Ursache vor, die mechanische Komponente kommt sekundär hinzu. Der Alkohol, die Eiweißkarenz und endokrinologische Störungen, wie der Hyperparathyreoidismus mit seinem gestörten Calciumstoffwechsel und der bevorzugten Kalksalzaufnahme der reichlich im Pankreassekret enthaltenen Mukopolysaccharide, spielen ätiologisch eine Rolle. Histologisch findet sich eine hochgradige bindegewebige Sklerose des Drüsenkörpers mit weitgehendem Schwund des sezernierenden Drüsenparenchyms und Gangektasien.

Die chronische Pankreatitis ist durch Atrophie von Drüsenläppchen, Vermehrung des Bindegewebes, leukocytären Infiltrationen und Kalksalzablagerungen gekennzeichnet. Daß das morphologisch

Substrat für das Pankreaskarzinom die Karzinomzelle ist, braucht nicht weiter herausgestellt werden. Beide Formen müssen im Pankreas gemeinsam auftreten, um der Forderung gerecht zu werden, daß die chronische Pankreatitis in ein Pankreaskarzinom übergeht. Zuvor muß aber betont werden, daß der Patient allein an der chronischen Pankreatitis leidet und erst später ein Karzinom hinzukommt.

Erschwerend in der kausalen Reihenfolge ist die Möglichkeit, daß der Tumor sui generis eine Pankreatitis auslösen kann, die sogenannte paraneoplastische Pankreatitis, die sich morphologisch nicht von der nichtkarzinomatös bedingten Pankreatitis unterscheidet.

Das Karzinom, das vom Gangepithel des Ductus Wirsungianus ausgeht, führt zu einem langsamen Verschuß des Ganges und über einen Stau der Pankreassekrete zu einer Entzündung des umgebenden Gewebes. Erschwerend kommt hinzu, daß sich der Operateur noch mit der Frage auseinanderzusetzen hat, ob ein Karzinom allein oder nur eine chronische Pankreatitis vorliegt. Das Karzinom kann auch durch die umgebende stauungsbedingte Fibrose völlig verdeckt werden. Palpatorisch ist die Differentialdiagnose 'chronische Pankreatitis oder Pankreaskarzinom' nur schwer möglich. Ist ein isolierter Knoten im Pankreaskopf tastbar, kann auch eine chronische Pankreatitis vorliegen. Eine eindeutige Differentialdiagnose zwischen Pankreatitis und Karzinom ist dann möglich, wenn Metastasen nachweisbar sind.

Die chronische Pankreatitis kann von weichen Lymphomen umgeben sein. Diese Lymphome eignen sich besonders für die intraoperative Schnellschnittuntersuchung. Direkte Probebiopsien aus dem Pankreas können zu Fistelbildungen, Abszedierung und akuter Exacerbation einer Pankreatitis führen.

Fettgewebsnekrosen treten bei beiden Erkrankungen auf, im Falle des Karzinoms liegen sie mehr in dessen Nähe, bei der Pankreatitis auch außerhalb des Organs.

Weitere diagnostische Untersuchungsmaßnahmen sind die manometrische, cholangiographische Untersuchungen der Gallenwege und die Pankreatographie einschließlich der Probebiopsie.

Bei den manometrischen Untersuchungen werden die Druckverhältnisse innerhalb der Gallengänge untersucht. Man bedient sich dabei einer Manometrierflüssigkeit, die gleichzeitig als Röntgenkontrastmittel fungiert, so daß ein Stop zusätzlich lokalisiert werden kann.

Die physiologischen Druckverhältnisse in den Gallengängen liegen zwischen 10 und 15 cm Wassersäule. Drucksteigerungen werden bei Gallengangsteinen, tumoröser Ummauerung und Papillenstenosen beobachtet. Komplette Verschlüsse sind bei einem Druck von über 40 cm Wassersäule vorhanden. Die Radiomanometrie orientiert über das Kaliber des Ductus Choledochus über das Vorhandensein von Steinen und über Papillenstenosen. HESS formuliert: Jeder nicht steinbedingte komplette Verschuß (d. h. ein Verschuß, der einem Druck von 40 cm widersteht) muß als Karzinom angenommen werden. Der Nachweis eines verbreiterten Choledochus mit

oder ohne Steine macht eine Papillenstenose wahrscheinlich. Sie beweist aber nicht das Vorliegen einer Pankreatitis. Bei der sogenannten autonomen Pankreatitis sind die Gallenwege unverändert. In wenigen Fällen läßt sich eine röhrenförmige Einengung des retropankreatischen Choledochusabschnittes nachweisen. Der durch das Pankreasparenchym verlaufende Choledochus wird durch die Entzündung im Pankreas stenosiert und soll ein typisches Zeichen für eine autonome Pankreatitis sein (HESS). NAGEL beschreibt, daß bei der intraoperativen Cholangiographie sowohl die sogenannte röhrenförmige Choledochusstenose als typischer Befund einer chronischen Pankreatitis, als auch ein karzinomtypischer Choledochusabbruch durch benigne oder maligne Prozesse verursacht bzw. vorgetäuscht werden können. Besonders leicht werden solche Befunde als maligne oder inoperabel deklariert, wenn es sich um Patienten im schlechten Allgemeinzustand handelt.

Das Pankreatikogramm stellt ein bereicherndes Hilfsmittel zur Diagnose bei der Pankreatitis dar. Bei der mechanisch bedingten Entzündung wird ein erweiterter Ductus Wirsungianus gefunden. Die Füllung von Seitenästen ist ein typisches Zeichen für eine chronische Pankreatitis und fehlt bei dem Karzinom. Ebenso fehlt der parenchymatöse Reflex beim Pankreaskarzinom. Infolge Eindringen von Kontrastmittel in das dilatierte Acinusgewebe kommen fleckig wolkige Partien zur Darstellung. Multiple Strukturen und keine globale monströse Dilatation des Ganges, werden bei der chronischen Pankreatitis gefunden.

Eine eindeutige Trennung beider Erkrankungen, der paraneoplastischen Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms, ist nicht immer

möglich, so daß man von einer Doppelerkrankung sprechen kann und das Karzinom in diesem Fall Ursache der chronischen Entzündung ist.

Es erhebt sich nun die Frage: Sind diese Patienten an einem Pankreaskarzinom erkrankt, weil sie vorher eine chronische Pankreatitis hatten, oder sind sie zusätzlich und unabhängig von ihrem Grundleiden von dem Pankreaskarzinom befallen worden.

PAULINO-NETTO berichtet, daß das Pankreaskarzinom bei Patienten mit chronischer kalzifizierender Pankreatitis öfter vorkommt, als bei der gesunden Bevölkerung. Wenn diese Behauptung eindeutig bewiesen wäre, müßte man die chronische Pankreatitis als Praecancerose auffassen.

GRÖZINGER meint zum gleichen Thema, daß im Verlauf einer chronischen Pankreatitis besonders am Gangepithel hyper- und metaplastische Umwandlungen entstehen. In mehr als 80 % der Fälle nehmen die Karzinome ihren Ursprung gerade aus diesem Zylinderepithel der Ausführungsgänge. Damit liegt der Schluß nahe, daß daraus durch chronische Irritation der Zellen ein Karzinom entstehen könnte.

Nach NAGEL wird durch die aktive operative Einstellung die Chance einer rechtzeitigen Operation, wenn es sich nicht um eine chronische Pankreatitis handelt, sondern um ein Pankreaskarzinom, im noch kurablem Stadium, wahrgenommen. Diese erweiterte Indikationsstellung für die schon vor Jahren VOSSCHULTE, KÜMMERLE und KERN plädierten, wird gerechtfertigt und erleichtert durch die heute wesentlich verbesserten Operationserfolge in der Pankreaskrebschirurgie und in der Resektionschirurgie der chronischen Pankreatitis (KÜMMERLE und NAGEL). Diese Tatsachen werden

weiterhin dadurch bestärkt, daß KÜMMERLE über zwei Langzeitbeobachtungen berichten konnte. Zwei Patienten wurden total pankreatektomiert und leben seit nunmehr 12 Jahren ohne Beschwerden, unter exakter lebenslanger Substitution der exo- und endogenen Pankreasfunktion.

Der eine Patient wurde am 18.2.1958 total duodenopankreatektomiert. Histologisch fand sich ein kleines szirrhes und drüsig wachsendes Pankreaskopfkarzinom. Die zweite Patientin konnte am 18.12.1958 wegen histologisch nachgewiesenem vorwiegend papillär wachsendem Karzinom der Papilla Vateri mit Atrophie des exkretorischen Pankreasparenchyms ebenfalls total duodenopankreatektomiert werden. Bei der exogenen Pankreasfunktionssubstitution spielt der Ausgleich der Fettverdauung die schwierigste Rolle, während Eiweiß und Kohlenhydratverdauung weniger gestört sind. Beide Patienten erhielten täglich je 32 Tabletten eines Pankreasfermentpräparates unter gleichzeitiger Verabfolgung von mittelkettigen Triglyceriden als Fettersatz, so daß bei beiden Patienten geformte Stuhlentleerungen auftraten und eine optimale Fettausnutzung gegeben war. Auch die endokrine Pankreasfunktion läßt sich gut steuern. Der pankreoprive Diabetes zeichnet sich durch einen relativ geringen Insulinbedarf aus. Beide Patienten wurden mit Depot Insulin eingestellt, die Dosierungen betrugen jeweils 40 IE bzw. 48 IE pro die. Die Bereitschaft zum hypoglycämischen Schock ist besonders bei pankreaslosen Patienten zu beobachten, weil die Gegenregulation durch das Glucagon wegfallen und die Nahrungsresorption im Darm noch nicht so kontinuierlich erfolgt. In letzter Zeit wurden jedoch keine Schockzustände mehr beobachtet, was zum Teil sicherlich auf die konstantere Nahrungsresorption infolge besserer Pankreasfermentsubstitution und auf die zunehmende Erfahrung der Patienten mit ihrer Lebensführung zurückzuführen ist.

Aus diesen Langzeitbeobachtungen, die sich über die beachtliche Zeit von 12 Jahren erstrecken, ist ersichtlich, daß ein Leben ohne Pankreas durchaus möglich ist. Somit stehen von dieser

Seite keine Kontraindikation der radikalen Therapie der chronischen Pankreatitis im Wege.

Auch die Frage der Pankreastransplantation soll hier kurz angeschnitten werden, zumal die Transplantationen heute im Mittelpunkt der öffentlichen Diskussion stehen.

Der Ersatz der endo- und exokrinen Pankreasfunktion durch ein Transplantat erscheint verlockend und einfach, die exakten Überwachungen der Pankreasfunktion durch den Arzt, sowie die Substitution der exkretorischen Fermente und des Insulins, würden entfallen. LILLEHEI und Mitarbeiter berichten von vier Pankreastransplantationen bei schweren juvenilem Diabetes mellitus. Diese wissenschaftliche Leistung ist bewunderungswürdig, doch fragt man sich, ob der Aufwand nötig ist. Die technischen Schwierigkeiten sind beträchtlich, weil der ganze Organkomplex mit dem Duodenum transplantiert werden muß und die Ergebnisse heute noch nicht befriedigend sind. Die längste Überlebenszeit betrug 166 Tage. Wozu also ein Organ verpflanzen, fragt KÜMMERLE, wenn sein Ausfall in durchaus befriedigender Weise selbst über lange Zeit ausgeglichen werden kann.

Ein gleichzeitiges Vorkommen von Pankreaskarzinom mit einer chronischen Pankreatitis wurde in 7 Fällen festgestellt. Von den 7 Patienten konnten 2 mit Erfolg radikal operiert werden, 4 Patienten wurden palliativ operiert, bei einem Patient mußte man die Operation als Probepancreatektomie beenden.

Die chronische Pankreatitis bestand im Durchschnitt seit 2 Jahren und verursachte bei allen Patienten ähnliche Symptome. Charakteristisch für die chronische Pankreatitis sind zahlreiche schwere, lang anhaltende Schmerzattacken im Oberbauch mit Ausstrahlung in den Rücken und in die linke Körperseite, weswegen sich die Patienten häufig in eine typische gebeugte Sitzstellung begeben, um damit die Schmerzen zu lindern. Ein reflektorisches Krankheitszeichen ist die Hyperästhesie im Bereich von D 7-9. Die Schmerzanfälle können teilweise in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme auftreten. Gleichzeitig mit den typischen Schmerzen kommt es zur Fermententgleisung. Die Ursachen liegen im partiellen oder kompletten Verschuß des Ductus Wirsingianus oder in einer pathologischen Permeabilität des Pankreasparenchyms und kann in einfacher Weise nach der Methode von WOHLGEMUTH ausreichend nachgewiesen werden. Bei fortgeschrittenen Parenchymzerstörungen kann es zu einem Ausbleiben der Fermententgleisung kommen. Das entscheidende Kriterium nach CREUTZFELD ist die Progredienz hinsichtlich typischer Schmerzanfälle und Funktionsstörung, die ihr morphologisches Korrelat in dem fortschreitenden pathologisch-anatomischen Prozess auch in den Intervallen hat. Die ätiologischen Faktoren der chronischen sklerosierenden Pankreatitis sind nutritivtoxische Substanzen, wie Alkohol und Fett, die dann zur calcifizierenden Form führen. Die chronischen rezidivierenden Pankreatitiden haben Abflußhindernisse zur Ursache, so die Papillentumoren, Pankreaskopftumor und Obstruktionen der ableitenden Gallenwege. Bei tiefer Palpation des Abdomens findet sich eine Druckschmerzhaftigkeit, die dem anatomischen Verlauf des Pankreas entspricht. Das Vollbild der chronischen Pankreatitis

ähnelt den Symptomen eines Pankreaskarzinoms. Rezidivierende Schmerzen, Gewichtsabnahme, Übelkeit und Erbrechen, Steatorrhoe, Fettunverträglichkeit, dyspeptische Beschwerden, Diabetes mellitus und Ikterus können auch bei einem Pankreaskarzinom diagnostiziert werden.

Große Schwierigkeiten in der Diagnostik treten dann auf, wenn zusätzlich zur chronischen Pankreatitis noch ein Ikterus hinzukommt, wie es bei einer pankreatitischen Röhrenstenose des retro und intrapankreatischen Choledochusabschnittes der Fall sein kann. Die Ausprägung des Ikterus ist nicht so hochgradig, da es nicht zum vollständigen Verschuß des Choledochus kommt. Beim Karzinom oder beim Steinverschuß liegt eine komplette Stenose vor und der Ikterus verläuft dann ausgeprägter. Allerdings muß hier gesagt werden, daß das Karzinom nicht von heute auf morgen zu einem kompletten Verschuß führen kann und gewisse Übergangsstadien durchaus vorhanden sein können, die in ihrer Symptomatik dem Ikterus bei der chronischen Pankreatitis ähnelt. In unseren Fällen betrugen die durchschnittlichen Bilirubinwerte im Serum 8,7 mg. %. Wir neigen aber eher zu der Ansicht, daß der Ikterus in allen Fällen durch den Tumor bedingt wurde. Mit einer Ausnahme: Bei einem Patient manifestierte sich unter anderem die chronische Pankreatitis in Form eines Ikterus. Die spezielle Anamnese des Patienten sei hier erwähnt:

Anamnese des Patienten W. W.

Juli 1967 plötzlich beginnender Ikterus, mit Völlegefühl, Widerwillen gegen Speisen und unklarer Druck im linken Oberbauch.

In einem auswärtigen Krankenhaus wurde ein Pankreaskopftumor diagnostiziert und als palliative Maßnahme eine Cholecystojejunostomie angelegt. Eine Probeexcision wurde nicht entnommen, der histologische Malig-nomnachweis entfällt.

1968 entwickelte der Patient einen Diabetes mellitus, der mit Tabletten eingestellt wurde. Der Patient klagte über Verdauungsbeschwerden und über Völlegefühl im Leib. Zusätzlich wurde ein Leberzellschaden diagnostiziert.

März 1969 erfolgte erneute stationäre Einweisung in das gleiche Krankenhaus, dem Hausarzt war die lange Überlebenszeit suspekt geworden. Der Allgemeinzustand des Patienten war schlecht, er hatte an Gewicht verloren, war matt und müde und klagte über Widerwillen gegen Speisen. Eine Relaparotomie wurde nicht durchgeführt.

Im August 1969, d. h., 2 Jahre nach der palliativen Operation wurde der Patient in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz relaparotomiert. Dabei mußte ein inoperables Pankreaskopfkarcinom diagnostiziert werden. Die Probeexcision ergab ein atypisches drüsenbildendes unterschiedlich differenziertes Adenokarcinom. Am 27. Okt. 1969, 64 Tage postoperationem, verstarb der Patient im Coma hepaticum.

Retrospektiv muß man annehmen, daß sich eine Pankreatitis im Juli 1967 manifestierte und als Erstsymptom einen Ikterus verursachte. Die Pankreatitis täuschte einen Pankreaskopftumor vor, den man palliativ operierte. Aus Furcht vor Komplikationen wurde auf eine PE verzichtet. 1968 hatte der Patient mehrere akute Schübe der chronischen Pankreatitis, und im Frühjahr 1969 machten sich Symptome eines Neoplasmas bemerkbar. Bis zum August 1969 war das Karcinom so weit gewachsen, daß eine Radikaloperation nicht mehr in Frage kam. Die im Frühjahr 1967 gestellte Diagnose Pankreaskopfkarcinom ist retrospektiv gesehen unwahrscheinlich, denn die durchschnittliche Überlebenszeit nach palliativ Operation beträgt 4,5 Monate. Bei Überleben dieser Zeit ist die Diagnose in Frage zu

stellen. Wahrscheinlich litt der Patient an einer chronischen Pankreatitis, die, vorsichtig ausgedrückt, vielleicht eine der Ursachen für das spätere Pankreaskopfkarzinom war.

Nur zwei der sieben Patienten hatten röntgenologische Zeichen einer chronischen Pankreatitis. Beide zeigten in der Abdomen-Leeraufnahme kalkdichte Schatten. Bei kalkdichten Schatten im Röntgenbild muß man versuchen, extrapankreatische Verkalkungen auszuschließen. Charakteristisches Aussehen lassen Gallensteine, verkalkte Rippenknorpel, verkalkte Lymphknoten und Nierensteine kaum verkennen. Pankreasverkalkungen ähneln Korallenstöcken und liegen topographisch in Höhe von Th₁₂-L₂. Die Steinbildung geht von den Gängen aus, denn bei Biopsien wurden Pfröpfe von Mucoproteincharakter gewissermaßen als Vorstufen der Verkalkung gefunden (LINDNER).

Bei der autonomen Pankreatitis sind die Gallenwege röntgenologisch meist unverändert. Gelegentlich wird bei der Cholecystocholangiographie die röhrenförmige Einengung des retropankreatischen Choledochusabschnittes beobachtet, die nach HESS die Diagnose einer chronischen autonomen Pankreatitis fast sicherstellt. Bei der chronisch rezidivierenden Pankreatitis sieht man oft, infolge Papillenstenose, eine Erweiterung des Choledochus, die aber ebenso gut auf einer Tumorstenosierung beruhen kann. Auch die verschiedenen röntgenologischen Phänomene bei der hypotonen Duodenographie sind nicht ausschlaggebend für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis, sondern wurden auch bei Pankreastumoren angetroffen. Pathologische Prozesse am Pankreas lassen sich durch Mithilfe der selektiven Darstellung der A. Coeliaca und der A. Mesenterica superior aufdecken. Nach S. BAYINDIR sind

folgende pathologische Gefäßveränderungen bei entzündlichen Pankreasveränderungen möglich: Verlagerung und Kompression der benachbarten großen Arterien, Gefäßrarefizierung im Pankreasbereich und Konturunregelmäßigkeit. Ähnliche Symptome sind in der venösen Phase der Angiographie zu beobachten. Bei Pankreaskarzinomen kommen zusätzlich noch unregelmäßige Stenosierung, Wandinfiltrationen, Lumeneinengungen und Auftreten pathologischer Gefäße hinzu.

Nur bei einem Patient konnte röntgenologisch der Verdacht auf einen Tumor erhoben werden. Bei einer selektiven Angiographie wurden am caudalen Pol des Pankreaskopfes auffällige Gefäßverläufe mit Impressionen im Bereich der vorderen Pankreaskopfarkade und fragliche pathologische Gefäße dargestellt.

Fünf Patienten wurden auwärts laparotomiert und mit der Fragestellung "Chronische Pankreatitis oder Pankreaskarzinom?" in die chirurgische Universitätsklinik Mainz verlegt. Bei einem Patient wurde 1,5 Jahre vorher eine Cholecystoduodenostomie bei einem Papillenkarzinom durchgeführt. KÜMMERLE hat den Patienten erneut laparotomiert und festgestellt, daß eine radikale Operation noch möglich war. Histologisch fand sich ein infiltrativ wachsendes Adenokarzinom der Papille. Der Patient überstand diese große Operation und lebte noch 3 Jahre.

Vier Patienten wiesen keine diabetische Stoffwechselerkrankung auf, zwei Patienten waren schon vor der Erkennung des Pankreaskarzinoms Diabetiker, ein Patient erkrankte während seiner

chronischen Pankreatitis an Diabetes mellitus. Alle diabetischen Patienten konnten jedoch gut mit Insulin eingestellt werden.

An zwei weiteren Fällen aus der Praxis soll hier die Problematik nochmals erläutert werden:

Anamnese des Patienten J. V., geb. 28.4.1906

Klinische Anamnese: 1967 stationäre Aufnahme wegen einer akuten Pankreatitis in einem auswärtigen Krankenhaus. Der Patient konnte beschwerdefrei entlassen werden.

1968 erneute stationäre Aufnahme wegen recidivierender Gallenkolik, Gallenblase als pflaumengroße Resistenz im rechten Oberbauch tastbar.

Am 21.10.1968 Entschluß zur Cholecystektomie. Intraoperative Inspektion des Pankreas. Das ganze Organ erscheint derb und hart induriert, die Papillendurchgängigkeit ist einwandfrei. Wegen Verdacht auf Pankreaskarzinom Entnahme einer Probeexcision aus dem Pankreas. Histologischer Nachweis einer chronischen Pankreatitis, mit einer gewissen Unruhe im Drüsenepithel, kein Anhalt für Malignität. (Einflechtend darf gesagt werden, daß hier die Unsicherheit und Schwierigkeit der Diagnose beginnt. Der Histologe schien kein Zeichen für Malignität zu finden, konnte aber einem Ausschluß nicht zustimmen, deswegen die etwas unklare Bezeichnung "Unruhe im Drüsenepithel". Die Annahme einer chronischen Pankreatitis schließt das Karzinom nicht aus.)

Im Frühjahr 1969 erfolgte ein neuer Schub der chronischen Pankreatitis, gleichzeitig wurde jetzt ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Der Patient hatte 20 Pfund an Gewicht seit 1967 verloren. Ein Symptom des Diabetes mellitus, der

chronischen Pankreatitis oder eines Pankreas-karzinoms? Jetzt traten auch recidivierende Ikterusschübe auf. Der Patient klagte über Schmerzen im Oberbauch mit Ausstrahlung nach links. Die Magen-Darum-Passage ergab keinen Anhalt für einen raumfordernden Prozess im Pankreasbereich. Zusätzlich wurde eine Angiographie angefertigt, dabei keine Darstellung pathologischer Gefäße oder Veränderungen an den Lumina der Gefäße. Die Beschwerden des Patienten nahmen zu, man entschloß sich am 25.9.69 zu einer Relaparotomie im Sinne einer "Second Look"-Operation. Der Choledochus war nicht erweitert. Der Pankreaskopf derb und fest, eine eigentliche Tumorbildung konnte nicht festgestellt werden. Man blieb bei der Diagnose einer chronischen Pankreatitis. Trotzdem verschlechterte sich das Befinden des Patienten. Es erfolgte Einweisung in die Chirurgische Universitätsklinik Mainz. Hier entwickelte sich eine Magenausgangsstenose, so daß der Patient im Sinne einer Notoperation am 12.12.69 zur erneuten Relaparotomie kam. Jetzt konnte ein derber Konglomerattumor zwischen dem Ligamentum Hepatoduodenale und dem Pankreaskopf getastet werden, der die Magenausgangsstenose verursacht hatte. Eine weitere Revision im Sinne der Diagnostik mußte wegen des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten unterlassen werden. Aus dem gleichen Grunde konnte eine radikale Operation nicht durchgeführt werden, sondern es blieb bei einer Gastroenterostomie mit einer Braun'schen Anastomose. Die Operation tolerierte der Patient und er erholte sich etwa. Nach etwa 10 Tagen entwickelte sich ein Subikterus mit Ascites. Trotz aller robrierender Maßnahmen magerte der Patient weiter ab und verstarb an Marasmus am 18.1.1970.

Die Sektion ergab ein faustgroßes Pankreaskopfkarzinom mit Tumorf infiltration in die Duodenalwand und gleichzeitiger Stenosierung des

Pylorus, Metastasen befanden sich in den umgebenden Lymphknoten. Der Pankreasgang war erweitert und mit Konkrementen angefüllt. Das Organ selbst zeigt alle pathologischen Zeichen einer chronischen Pankreatitis.

Retrospektiv zeigt sich, welche Folgen eine falsch negative Probe-excision nach sich ziehen kann. Nur ein positiver Tumorbefund kann eine Aussage erlauben. Hinweise für eine chronische Pankreatitis können in dem Fall für einen Tumoraus-schluß nicht verwertet werden. Es sei denn, man faßt die Indikation zur radikalen Operation so breit, daß von vornherein die Diagnose chronisch calcifizierende Pankreatitis für eine Radikaloperation ausreicht. Andererseits werden bei dieser Methode Patienten radikal operiert, die tatsächlich nur eine chronische Pankreatitis hatten, wie die histologische Untersuchung des Operationspräparates beweist.

Die Operationsletalität in der Pankreaschirurgie hat in den letzten Jahren mit wachsender chirurgischer Erfahrung und verbesserten operativen Techniken einen Grad erreicht, die in der Größe und Schwierigkeit der Operation am Pankreas entsprechen.

Die Differenz in der Operationsletalität zwischen den palliativen und radikalen Eingriffen ist immer mehr zurückgegangen. So berichten CREUTZFELD, KERN, KÜMMERLE und SCHUMACHER von einer Operationsletalität bei palliativen Operationen von 21 % und bei radikalen Operationen von 23,5 %. Aus diesen Zahlen, die mit anderen Autoren übereinstimmen, wird der Entschluß zur radikalen Operation, auch bei einer chronischen Pankreatitis, sicherlich erleichtert werden

und das Risiko der primären Op-Letalität bei der Fragestellung, maligner oder benigner Prozess, keine so große Rolle mehr spielen.

In unserer eigenen Kasuistik wurden von 190 Patienten 30 Patienten radikal operiert. Von diesen 30 Patienten starben 5 innerhalb der ersten 21 Tage. Aus diesem Zahlenmaterial errechnet sich bei der Duodenopankreatektomie eine Operationsletalität von 16,6 %.

IV. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollte ein Übersichtsbericht über die Problematik der Frühdiagnose des Pankreaskarzinoms, seine Komplikationen und therapeutischen Möglichkeiten gegeben werden.

Besonders auf die Diagnostik und vor allem auf die Früherkennung des auch heute noch nicht leicht zu erkennenden Krankheitsgeschehen wurde großen Wert gelegt. In den Anfangsstadien sind die Symptome uncharakteristisch vieldeutig und weisen nicht auf eine Pankreaserkrankung hin. Eindeutige Leitsymptome treten erst dann auf, wenn schon Inoperabilität des Tumors besteht. Es wurde daher versucht eine Symptomenkonstellation zu erarbeiten, die gewisse Hinweise für das Vorliegen eines Pankreasneoplasma erbringt. Gewichtsabnahme, Schmerzen, latenter Diabetes mellitus, Appetitmangel und Dyspepsie im karzinomgefährdeten Alter können als Hinweise angesehen werden. Kommt ein Ikterus zu diesen Symptomen hinzu, muß dies als alarmierendes Zeichen gelten. Dem Ikterus fällt die Aufgabe als Leitsymptom zu. Laborchemische Untersuchungen bringen nur in Ausnahmefällen diagnostisch verwertbare Hinweise. Selbst aufwendige Röntgentechniken sind nicht in der Lage die Frühdiagnose voranzutreiben. Deswegen fordert KÜMMERLE "Solange es nicht gelingt, das Pankreaskarzinom im Stadium seiner Operabilität zu diagnostizieren, muß frühzeitig und im weitesten Sinne von der Probelaaparotomie Gebrauch gemacht werden." Im allgemeinen vergehen 8 - 10 Wochen bis der Patient mit seinen unklaren Beschwerden zum Arzt geht, bis zur Klinikeinweisung dauert es nochmals durchschnittlich 4 Monate, so daß dem Karzinom genügend Zeit zum Ausbreiten bleibt. Es stellt sich nun die Frage: Gibt es an diesem Punkt nicht

Möglichkeiten zum Eingreifen? Jeder praktische Arzt müßte bei dem leisesten Verdacht auf ein Karzinom den Patienten in eine Klinik einweisen. Leider ist dies eine Vorstellung, die nicht zu verwirklichen ist, da die Kapazität der Kliniken dem Ansturm der im weitesten Sinne als verdächtig geltenden Patienten nicht gewachsen sind. Hier gilt die Forderung nach einer allgemeinen Krebsvorsorgeuntersuchung, wie sie zum Teil bei leicht zugänglichen Krebsen, z.B. beim Portiokarzinom in der Abstrichuntersuchung ihren Ausdruck findet. Aber gerade die versteckte Lage des Pankreas ermöglicht uns keine Massenuntersuchungen, wie sie beim Portiokarzinom vorgenommen werden kann.

Ein weiteres nicht unwichtiges Kapitel betraf den Komplex chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom mit der Fragestellung: Stellt die chronische Pankreatitis eine Praecancerose des Pankreaskarzinoms dar?

In der Literatur wurde immer wieder auf diese Möglichkeit hingewiesen. Auch wir können heute diese Frage nicht im statistischen Sinne beantworten, da das Krankenmaterial eine statistisch fundierte Aussage im Moment nicht zuläßt. Sicherlich wird zu einem späteren Zeitpunkt das Zahlenmaterial so weit angestiegen sein, um weitere Aussagen zu ermöglichen. Wir müssen uns daher heute in die Reihe derer einordnen, die auf die Möglichkeit der malignen Entartung der chronischen Pankreatitis verweisen und unser zusammengestelltes Patientenmaterial mit zur Diskussion stellen.

Wir konnten bei 7 Patienten bei denen eine chronische Pankreatitis bestand, später ein Pankreaskarzinom nachweisen, ohne das wir annahmen, daß das Karzinom eine sogenannte paraneoplastische

Pankreatitis ausgelöst habe. Wir gingen davon aus, daß eine Begleitpankreatitis nur in der Zeit entstehen könnte, in der sich das Pankreaskarzinom manifestiert. Solche paraneoplastische Pankreatitiden oder Begleitpankreatitiden haben wir in 7,8 % der Fälle nachgewiesen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichteten über 190 Patienten mit Tumoren im Bereich des Duodenopankreas. Zu den Duodenopankreastumoren werden die malignen Neoplasmen des distalen Choledochus, des Duodenum, der Papilla Vateri und des Pankreas zusammengefaßt. Bei einem stationären Durchgang von insgesamt 59.000 Patienten, beträgt die Häufigkeit 0,32 % des Krankengutes. Der Morbiditätsgipfel liegt im 6. Jahrzehnt. Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1,7 : 1.

Anhand der Literatur wurde auf die Klinik und Diagnostik der Tumoren näher eingegangen, unter besonderer Berücksichtigung der Frühdiagnose. Bedingt durch das Fehlen spezifischer Laborteste und Röntgenmethoden und durch den schwierigen noch nicht immer sicheren intraoperativen Nachweis des Pankreaskarzinoms, sind die Aussichten einer Heilung durch chirurgische Maßnahmen, trotz radikaler Operationsmethoden, nicht zufriedenstellend.

Von den 190 Patienten konnten 15,8 % radikal, 52,1 % palliativ operiert werden. Bei 25,2 % wurde nur eine Probepancreotomie durchgeführt und 6,9 % konnten nicht mehr operiert werden. Von den 30 radikal operierten Patienten leben noch 12 Patienten. Fünf Patienten sind unmittelbar an den Folgen der ausgedehnten Operation verstorben. Somit stehen 18 verstorbenen Patienten 12 lebende gegenüber. Die Operationsletalität beträgt 16,6 % und die mittlere Überlebenszeit der radikal Operierten liegt bei 14,4 Monaten. Bei den palliativ operierten Patienten sind es 4,5 Monate.

Besonderen Wert legten wir auf das Problem chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom. In 7,8 % der Fälle konnten wir eine paraneoplastische Pankreatitis diagnostizieren. Sieben Patienten hatten vor dem Pankreaskarzinom eine chronische Pankreatitis aus der sich später ein histologisch nachgewiesenes Karzinom entwickelte. Bei diesen 7 Patienten sind wir der Meinung, daß sich das Karzinom aus dem Gewebe entwickelt hat, das durch einen chronischen entzündlichen Reiz und anderen unbekannten Krebsnoxen sich dahin verändert hat. Somit kann die chronische Pankreatitis als Praecancerose für das Pankreaskarzinom angesehen werden. Damit kommt diesem Aspekt in Zukunft für die Verbesserung der Frühdiagnose und damit auch der Prognose des Pankreaskarzinoms eine ganz besondere Bedeutung für die Praeventivmedizin zu.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ADOLPH, K.: Gallengangs- und Pankreasdiagnostik
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1968
- 2) ALIEFF, A.: Pankreaskarzinom und Frühdiagnose
Zentralbl. Chir. 35, 1142-1146 (1969)
- 3) AMMAN, R. und L. FILIPINI: Zur Funktionsdiagnostik des
Pankreaskarzinoms
Dtsch. Med. Wschr. 36, 1636-1637 (1967)
- 4) BAYINDIR, S.: Selektive Pankreasangiographie. In: Pankreas-
erkrankungen, hrsg. von G. Schonbach
F. K. Schattauer Verlag Stuttgart 1969
- 5) BERK, J. E.: Diagnose of Carcinoma of the Pancreas.
Arch. of Intern. Med. 68, 525-559 (1941)
- 6) BERKOWITZ, D., L. GREENBERG and S. GLASSMANN: The
Intravenous Tolbutamide Test a Diagnostik Aid in
Carcinoma of the Pancreas.
Amer. J. med. Sci 243, 228 (1962)
- 7) BLAU, M. und R. F. MANSKE (zitiert nach HEISIG, N.):
Über das Pankreaskarzinom. Symptomatik, Diagnostik,
Therapie.
Z. Gastroenterol. 6, 163-174 (1968)

- 8) BÜNTE, H.: Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom -
Differentialdiagnose und Therapie.
Klinikerzt 1, 2, 39-43 (1972)
- 9) - Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom -
Chirurgische Techniken.
Medizinstudent 7, 8, 9-14 (1972)
- 10) BURCH, G. E. and AZAM ANSARI: Chronic Alcoholism and
Carcinoma of the Pancreas.
Arch. Intern. Med. Vol. 122, 273-275 (1968)
- 11) BURKHARDT, L.: Inselneubildung im Pankreas bei Stenose des
Ausführungsganges durch Pankreaskopfkarzinom.
Virch. Arch. Path. Anat. 296, 655 (1936)
- 12) CATTEL, R. B. and L. J. PYRTEK: An appraisal of Pancreato-
duodenal Resection: A Follow-up Study of 61 Cases.
Ann. Surg. 129, 840 (1949)
- 13) CLIFFTON, E.: Carcinoma of the Pancreas: Symptoms, Signs.
Results of Treatment in 122 Cases.
Arch. Surg. 65, 290-306 (1952)
- 14) - Carcinoma of the Pancreas.
Amer. J. Med. 21, 760 (1956)

- 15) COHEN, G. F.: Early Diagnosis of Pancreatic Neoplasms in Diabetics.
Lancet II 267, 1965
- 16) CREUTZFELD, W.: Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
In: R. Gross, D. Jahn, Lehrbuch der Inneren Medizin S. 595
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1966
- 17) CREUTZFELD, W., E. KERN, F. KÜMMERLE und J. SCHUMACHER:
Die radikale Entfernung der Bauchspeicheldrüse beim Menschen -
Indikationen, Ergebnisse, Folgeerscheinungen.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 16, 79 (1961)
- 18) DASHIELL, G. F. and W. PALMER: Carcinoma of the Pancreas.
Arch. Int. Med. 81, 173 (1948)
- 19) DENNIS, C. and R. VARCO: Survival for more than five Years after
Pancreatoduodenectomy for Cancers of the Ampulla and
Pancreatic Head.
Surgery 39, 92 - 106 (1956)
- 20) DÖRKEN, H. und H. BAKKER: Disponierende Faktoren des
Pankreaskrebses.
Diagnostik 4, 212-213 (1971)
- 21) DÖRKEN, H.: Epidemiologie und Klinik des Pankreaskrebses.
Internist 11, 122-127 (1970)

- 22) DREILING, D. and H. JANOWITZ: The Measurement of Pancreas Secret Function.
In: The Exocrine Pancreas, hrsg. von A. Reuck, M. Cameron
Churchill London 1962
- 23) ELLINGER und LANDSMAN (zitiert nach HEISIG, N.): Über das Pankreaskarzinom. Symptomatik, Diagnostik, Therapie.
Z. Gastroenterol. 6, 163-174 (1968)
- 24) GRANER, H. P.: Behandlungsergebnisse bei 150 Fällen von malignen Tumoren der Duodeno-Pankreatischen Region
Inaugural-Dissertation Freiburg i. Br. 1963
- 25) GRÖZINGER, K., F. DALLENBACH und H. HEISLER: Korrelation zwischen chronischen und malignen Pankreaserkrankungen.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 326, 47 (1969)
- 26) GRÖZINGER, H.: Chronische Pankreaserkrankungen.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 324, 199-224 (1969)
- 27) - Chronische Pankreaserkrankungen und Pankreas-Karzinom.
Münch. Med. Wschr. 24, 1148-1151 (1970)
- 28) GUILLEMIN, J., J. DUBOIS, G. BRAILLON, J. CUTILLERET und G. SPAY: Langzeitergebnisse der Duodenopankreatektomie bei chronischer Pankreatitis mit Steinbildung.
Übersetzung aus dem Französischen: M. und U. Nagel
actuelle chirurgie 6, 1, 17-26 (1971)

- 29) GULLICK, H. D. (zitiert nach HEISIG, N.): Über das Pankreas-
karzinom. Symptomatik, Diagnostik, Therapie.
Z. Gastroenterol. 6, 163 - 174 (1968)
- 30) HAFTER, E.: Praktische Gastroenterologie.
Thieme-Verl. Stgt. 2. Aufl. 1962, 418-423
- 31) HEGEMANN, G.: Pankreaskopfkarcinom, Diagnose, Indikation,
Operationstechnik, Ergebnisse.
Brun's Beitr. klin. Chir. 216, 97-114 (1968)
- 32) HEISIG, N.: Über das Pankreaskarzinom. Symptomatik, Diagnostik,
Therapie.
Z. Gastroenterol. 6, 163-174 (1968)
- 33) HESS, W.: Chirurgie des Pankreas.
Verl. Benno u. Schwabe, Basel, 76-86 (1950)
- 34) - Fragen und Ergebnisse der Pankreaschirurgie.
Gastroenterologie 78, 127-151 (1952)
- 35) - Heutiger Stand der Pankreaschirurgie.
Zentrbl. Chir. 78, 1026 (1953)
- 36) - Die chirurgische Behandlung der Pankreaserkrankungen.
Enke Verl. Stuttg. (1954)
- 37) - Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas.
Thieme Verl. Stuttg. (1961)

- 38) Hess, W.: Die chronische Pankreatitis.
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1971
- 39) HICKS, R. E. and J. R. BROOKS: Total Pancreatectomy for
Ductal Carcinoma.
Surg. Gynec. Obstet. 93, 16-20 (1971)
- 40) HOWARD, John M.: Pancreatico-Duodenectomy: forty-one
Consekutive Whipple Resektions without an Operative
Mortality.
Ann. Surg. 168, 629-640 (1968)
- 41) KAPP, H.: Das Krankheitsbild des Pankreaskarzinoms.
Praxis 47, 989 (1958)
- 42) KARMODY, A. J. and J. KYLE: The Association between Carcinoma
of the Pancreas and Diabetes Mellitus.
Brit. J. Surg. 56, 362-364 (1969)
- 43) KATSCH, G. und GÜLZOW, M.: Die Krankheiten der Bauchspeichel-
drüse.
Handb. Inn. Med. Bd. III, 2, 295 (1953)
- 44) KERN, E., W. CREUTZFELD, F. KÜMMERLE, H. P. GRANER: Radikale,
palliative oder konservative Behandlung des Pankreaskarzi-
noms? Unter Auswertung von 150 Fällen.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 303, 456-475 (1963)
- 45) KERN, E. und B. FRIEDRICH: Chirurgie des malignen Verschlußikterus.
Chirurg 41, 545 (1970)

- 46) KLEIN, K.: Zur Frage der Frühdiagnose und Operabilität des Pankreaskarzinoms.
Klin. Med. 15, 51-62 (1960)
- 47) KOLLER, F.: zitiert nach KÜMMERLE, F., in Pankreas-Symposion Gießen 1967
Schattauer Verlag Stuttgart 1968
- 48) KREMER, K., H. BERGHAUS, J. DÜWELL und W. FILTHAUT:
Erfolgsaussichten von Radikaleingriffen bei den sogenannten peripapillären Karzinomen.
Chirurg 38, 278-284 (1967)
- 49) KÜMMERLE, F., K. BECK und R. TENNER: Leben ohne Pankreas.
Dtsch. med. Wschr. 94, 691-694 (1969)
- 50) KÜMMERLE, F. und M. NAGEL: Tumoren der duodenopankreatischen Region unter besonderer Berücksichtigung des Pankreaskarzinoms.
Med. Bild Dienst Roche 1, 21-29 (1964)
- 51) - Zur Resektionstherapie der chronischen Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 94, 573-578 (1969)
- 52) KÜMMERLE, F., C. P. EHLERT, M. NAGEL, E. PROß: Operative Behandlung der Geschwülste der Gallenblase, der Gallengänge, des Duodenums und des exkretorischen Pankreasanteils.
In: Therapie maligner Tumoren, Haemoblastonie und Haemoblastosen.
Bd. II Die operative Behandlung der Geschwülste
Enke Verlag Stuttgart 1967

- 53) KÜMMERLE, F.: Die Chirurgie der duodenopankreatischen Region.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 313, 219-227 (1965)
- 54) - Der Diabetes des pankreatektomierten Menschen.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 295, 262 (1960)
- 55) - Duodenopankreatektomie.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 298, 274 (1961)
- 56) - Problematik der Differentialdiagnostik des Pankreaskarzinoms
und therapeutische Konsequenz.
Hess. Ärztebl. Heft 9, Sept. 1969
- 57) - Die spezielle Diagnostik und operative Behandlung des
Pankreas- und Papillenkarcinoms.
Die ärztliche Fortbildung 21. Jahrgang, Nr. 1, S. 17-20
- 58) - Pankreas-Symposium Gießen 1967
Schattauer Verlag Stuttgart 1968
- 59) KÜMMERLE, F. und M. NAGEL: Immunologischer Nachweis des
Pankreaskarzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 95, 1540 (1970)
- 60) LOWE, W. C. and E. D. PALMER: Carcinoma of the Pancreas.
An Analysis of 100 Patients.
Amer. J. Gastroent. 47, 412 (1967)

- 61) LEGER, L.: L'atteinte de la veine splénique au cours et au décours des faux kystes du pancréas.
J. Chir. Paris 81, 15 (1961)
- 62) LILLEHEI, R. C., R. L. SIMMONS, J. S. NAJARIAN and F. C. GOETZ:
Pancreatico-Duodenal and Renal Allotransplantation in Juvenile Onset, Insulin Dependent, Diabetes Mellitus with Terminal Nephropathy.
Langenbecks Arch. Chirurgie 326, 88-105 (1970)
- 63) LINDNER, H.: Akute Pankreatitis infolge Glucocorticoidtherapie.
Dtsch. med. Wschr. 89, 833 (1964)
- 64) LONGMIRE, W. P. and D. A. SHAFER: Certain Factors Influencing Survival after Pancreatico duodenal Resection for Carcinoma.
Amer. J. Surg. 111, 8 (1966)
- 65) LUNDERQUIST, A.: Angiography in Carcinoma of the Pancreas.
Acta radiol. (Stock) Suppl. 235 (1965)
- 66) MARBLE, A. (zitiert nach HEISIG, N.): Über das Pankreaskarzinom.
Symptomatik, Diagnostik, Therapie.
Z. Gastroenterol. 6, 163-174 (1968)
- 67) MAURER, G.: Operative Eingriffe am Pankreas nach Pankreatitis und Pankreasnekrose sowie bei Malignomen des Pankreas.
Münch. med. Wschr. 111, 648-652 (1969)

- 68) MC BEE, J. W., F. L. LANZA and E. E. ERIEKSON: Hypoglycemia
due to Obstruktion of Pancreatic excretory Ducts by Carcinoma.
Arch. Path. (Chicago) 81, 287-291 (1966)
- 69) MIKAL, St.: Operativ Criteria for Diagnosis of Cancer in a Mass of
the Head of the Pancreas.
Ann. Surg. 161, 395-399 (1965)
- 70) MIKAL, St. and A. J. CAMPBELL: Carcinoma of the Pancreas
Diagnostic and Operativ Criteria based on one Hundred
Consecutive Autopsies.
Surg. St. Louis 28, 963 (1950)
- 71) MONGÉ, J.: Survival of Patients with small Carcinomas of the
Pancreas.
Ann. Surg. 166, 908-912 (1967)
- 72) MONGÉ, J. P., E. S. JUDD, R. P. GAGE: Radical Pancreato-
duodenectomy. A 22 Year Experience with the Complications
Mortality Rate and Survival Rate.
Ann. Surg. 160, 711 (1964)
- 73) MORRIS, P. J. and G. L. NARDI: Pancreaticoduodenal Cancer
Arch. Surg. 92 : 834 (1966)
- 74) MURPHY, R. and F. H. SMITH: Abnormal Carbohydrate Metabolism
in Pancreatic Carcinoma.
Med. Clin. North. Amer. 47, 397-405 (1963)

- 75) NAGEL, M.: Differentialdiagnose des benignen und malignen
Verschlußikterus bei Pankreaserkrankungen.
Langenbecks Arch. Chir. 327, 496 (1970)
- 76) - Chronische Pankreatitis als Praecancerose.
Bayer. Chir. Kongreß 1971
- 77) - Paraneoplastische Endokrinopathien.
Langenbecks Arch. Chir. 329, 464-473 (1971)
- 78) - Pseudomaligne und prä maligne extra- wie intrapankrea-
tische Befunde bei Pankreatitis.
Therapiewoche 22, 44, 3823 (1972)
- 79) OLIN, T.: Aktuelle Gastroenterologie.
Thieme-Verlag Stuttgart 1968
- 80) OLSSON, O.: Angiographie bei Pankreastumoren.
Radiologie 5, 281 (1965)
- 81) PAULINO-NETTO, A., D. A. DREILING and BARONOFSKI: Relation-
ship of Pancreatic Calcification and Cancer of the Pancreas.
Ann. Surg. 151, 531 (1960)
- 82) PICKERT, H.: Über das Pankreaskarzinom.
Med. Klin. 19, 868-872 (1962)

- 83) RICHARDS, V.: Cancer of the Pancreas, Gall Bladder and Liver.
Calif. Med. 100, 114-121 (1964)
- 84) RHOADS, J., H. ZINTHEL and J. HELWIG: Results of Operations
of the Whipple Type on Pancreaticoduodenal Carcinoma.
Ann. Surg. 146, 661 (1957)
- 85) SALMON, P. A.: Carcinoma of the Pancreas and Extrahepatic
Biliary System.
Surgery 60, 554-565 (1966)
- 86) SCHNEIDER, C.: Szintigraphie des Pankreas.
In: Aktuelle Gastroenterologie, hrsg. von H. Bartelheimer,
N. Heisig, Stuttgart 1968
- 87) SCHULTZ, N. J. and R. J. SANDERS: Evaluation of Pancreatic
Biopsy.
Ann. Surg. 158, 1053 (1963)
- 88) SEIFERT, G.: Das morphologische Bild der chronischen Pankreatitis.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 264-276 (1968)
- 89) SEREBO, H.: A Diagnostics Sign of Carcinoma of the Body of the
Pancreas.
Lancet 1, 85-86 (1965)

- 90) SILVER, G. and R. LUBLINER: Carcinoma of the Pancreas.
A Clinicopathologis Survey.
Surg. Gyn. and Obst. 86, 703 (1948)
- 91) STRITZKO, O.: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des
Pankreaskarzinoms.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 305, 108-125 (1964)
- 92) VOSSCHULTE, K.: Chirurgie der chronischen Pankreaserkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1369 (1961)
- 93) WARREN, K. W. and R. B. CATTEL: Pancreatic-Surgery.
New Engl. J. Med. 261, 280 (1959)
- 94) WARREN, K. W., J. W. BRAASCH and Ch. W. THUM: Carcinoma
of the Pancreas.
Surg. Clin. N. Amer. 48, 601-618 (1968)
- 95) WEBER, H. und T. WEGEMANN: Der Nachweis von Pankreatopathien
durch Bestimmung der Serumlipase mit Hilfe einer neuen
Mikromethode.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1203 (1965)
- 96) WENZ, W.: Angiographische Befunde bei der Pankreatitis.
im Druck

97) WHIPPLE, J.: The radical Surgery of Pancreatic-Duodenal Cancer.

Williams & Wilkins, Baltimore 1952

98) WOHLGEMUTH, J.: Über eine Methode zur quantitativen Bestimmung
des diastatischen Ferments.

Biochem. Z. 9, 1 (1908)

99) YASKIN, J. C.: (zitiert nach HEISIG, N.): Über das Pankreaskarzinom.

Symptomatik, Diagnostik, Therapie.

Z. Gastroenterol. 6, 163-174 (1968)

Am 10.12.1943 wurde ich, Ernst Pötschke-Schneider, als Sohn des Architekturstudenten Ernst Pötschke-Schneider und seiner Ehefrau Lucretia, geb. Schwab, in Rothenburg/Lausitz geboren.

Von 1950 - 1958 besuchte ich die Volksschule in Rothenburg/Lausitz. Im August 1958 übersiedelte ich nach Darmstadt und wurde in das Gymnasium Schuldorf/Bergstraße eingeschult. Dort legte ich im Februar 1964 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1964 begann ich mein Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und bestand im Herbst 1966 das Physikum. Nach dem 11. Semester beendete ich am 17.12.1969 mein Studium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Am 26.7.1968 schloß ich die Ehe mit der Sekretärin Gabriele Gasde. Unser Sohn wurde am 17.2.1973 in Korbach geboren.

Nach einjähriger Medizinalassistentenzeit an den Städtischen Kliniken Wiesbaden erhielt ich am 1.3.1971 meine Approbation.

Seitdem bin ich als Assistenzarzt am Stadtkrankenhaus in Korbach (Waldeck) tätig.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. M. Nagel danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die zahlreichen Anregungen, Ratschläge und geduldigen Hilfeleistungen ganz herzlich.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Professor Dr. med. F. Kümmerle für die mir großzügig an seiner Klinik gewährten Arbeitsbedingungen.

